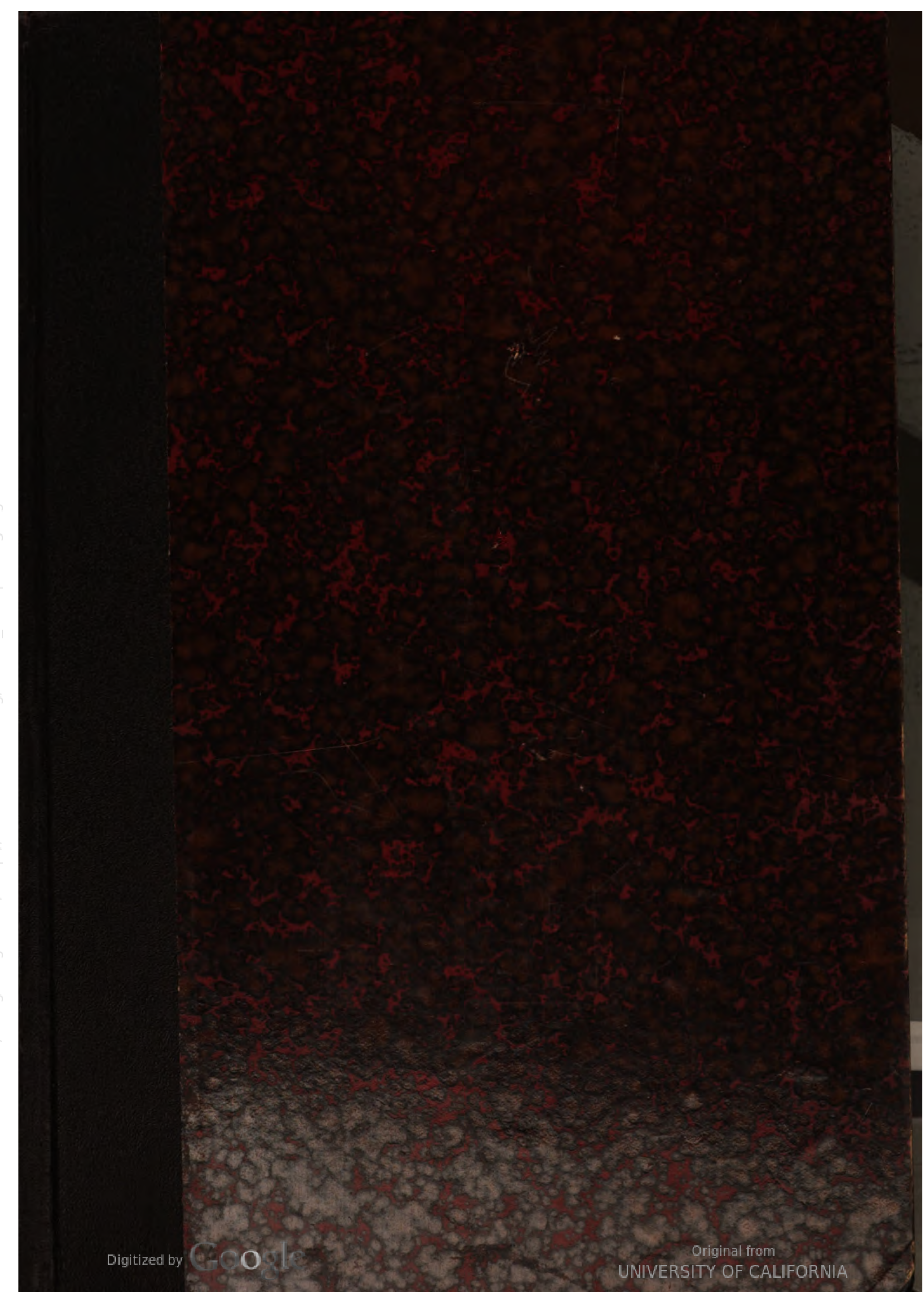
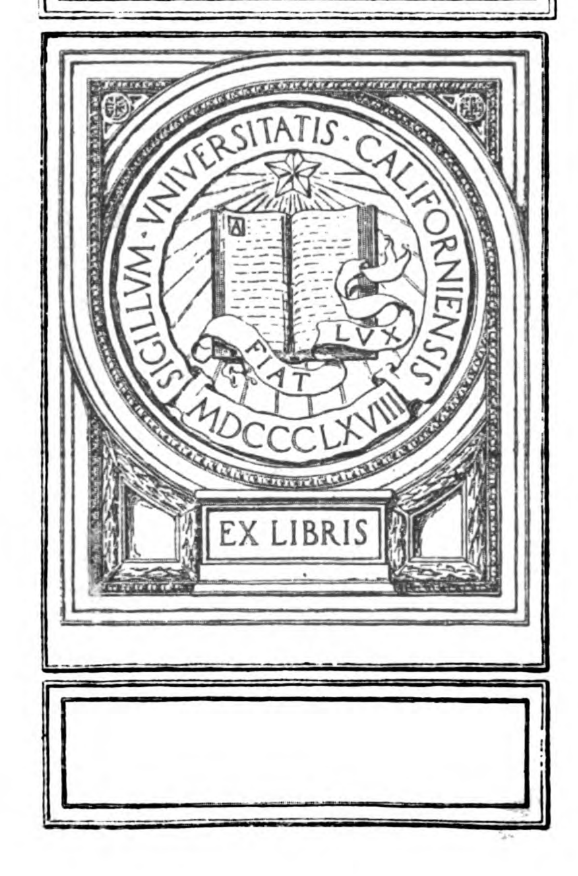



MEDICAL SCHOOL
LIBRARY
SIGILLVM · VNIVERSITATIS · CALIFORNIENSIS
LVX
FIAT
MDCCCLXVIII
EX LIBRIS



ZEITSCHRIFT

FÜR

EXPERIMENTELLE PATHOLOGIE

UND

THERAPIE.

HERAUSGEGEBEN

VON

L. BRIEGER (BERLIN), H. E. HERING (PRAG),
F. KRAUS (BERLIN), R. PALTAUF (WIEN).

FÜNFTER BAND.
MIT 8 TAFELN, 10 ABBILDUNGEN, 38 CURVEN UND 1 SKIZZE IM TEXT.

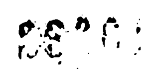
BERLIN 1909.
VERLAG VON AUGUST HIRSCHWALD.
NW. UNTER DEN LINDEN 68.



Inhalt.

Seite

Heft 1: Ausgegeben am 27. Mai 1908.











I.

Aus der Breslauer Universitäts-Kinderklinik.

Ueber den Einfluss von Schilddrüsendarreichung auf den Stickstoffwechsel von Kindern.

Von

Dr. **Arnold Orgler,**

ehemaligem Assistenten der Klinik.

Als nach dem Vorgange von Leichtenstern[1]) Schilddrüsen häufiger medicamentös verabreicht wurden, stellten sich bei manchen Patienten, auch bei Kindern, schädliche Wirkungen ein, die auf die Schilddrüsen bezogen und daher mit dem Namen „artificieller Thyreoidismus" belegt wurden. Dem gegenüber hat Gregor[2]) gezeigt, dass selbst die dauernde Verfütterung grosser Mengen frischer Schilddrüsen bis zu 82 g (= 55 Tabletten) an Kinder keinen Einfluss auf ihr Allgemeinbefinden, auf Körpergewicht, Puls, Respiration oder Blutdruck erkennen liess. Gregor führte in Uebereinstimmung mit Lanz[3]) die beschriebenen unglücklichen Zufälle darauf zurück, dass hier postmortal zersetzte Schilddrüsen oder Präparate, die aus derartigen Drüsen hergestellt waren, verabfolgt waren. In der That sind in den letzten Jahren derartige Fälle nicht mehr beschrieben worden, obwohl die Schilddrüsentherapie Jahre lang bei einer grossen Anzahl idiotischer Kinder in nicht zu kleinen Dosen angewendet wurde. Auch der zufällige einmalige Genuss von sehr zahlreichen Tabletten hat in einzelnen Fällen zu keinerlei Vergiftungssymptomen geführt, so bei einem von Becker[4]) beobachteten Kinde, das an einem Tage 90 Tabletten zu sich nahm, ferner bei einem Kinde, das auf einmal den Inhalt einer Flasche, ca. 40 Tabletten, als niedliche Bonbons verspeiste[5]); trotz dieser grossen Dosen wurden keinerlei Störungen festgestellt. Idiotische Kinder, bei denen die Therapie Jahre lang fortgeführt wurde, gediehen dabei körperlich gut, ohne

1) Leichtenstern, Deutsche med. Wochenschr. 1894. S. 932.
2) Gregor, Monatsschrift f. Kinderheilkunde. Bd. I. 1902.
3) Lanz, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 597.
4) Becker, Deutsche med. Wochenschr. 1895. S. 600.
5) Private Mittheilung von Herrn Prof. Czerny.



dass sich allerdings ein sicherer Einfluss auf die geistige Entwickelung nachweisen liess. Diese Beobachtungen an Kindern stehen in einem gewissen Gegensatze zu den bei gesunden Erwachsenen gemachten Erfahrungen. Seitdem die Schilddrüsen als Entfettungsmittel empfohlen waren[1]), wurden eine grosse Reihe von Stoffwechselversuchen angestellt, um die Ursache der Körpergewichtsabnahme bei Schilddrüsenfütterung festzustellen. Obwohl bei fast allen Untersuchungen die Menge der verabreichten Schilddrüse bedeutend geringer war als in den Gregor'schen[2]) Versuchen — nur David[3]) hat bis zu 50 Tabletten in seinen Versuchen gegeben, meist ohne eine schädliche Nebenwirkung dabei zu sehen — trat in allen Fällen eine Steigerung der Stickstoffausscheidung auf, so dass meistentheils die Stickstoffbilanz negativ wurde[4]). Einigen Autoren, P. Fr. Richter[5]), Scholz[6]), Zinn[7]) Vermehren[8]), gelang es allerdings, die Kostanordnung so reichlich zu treffen, dass eine negative Bilanz vermieden wurde, aber auch hier war die Stickstoffausscheidung immer vermehrt. Das Körpergewicht nahm in der Mehrzahl der Fälle ab, nur bei einzelnen Patienten blieb es unbeeinflusst; so berichtet Vermehren, dass bei einem seiner Kinder sich das Körpergewicht nicht änderte, bei einem zweiten dagegen eine geringe Zunahme eintrat. Auch war in diesen Versuchen die Steigerung der Stickstoffausscheidung im Urin nur in geringem Maasse vorhanden. Von den meisten Beobachtern wurde ferner eine Erhöhung der Pulszahl und eine Beschleunigung der Athmung beobachtet. Diese Differenz im Verhalten der Kinder von Gregor und Vermehren gegenüber Erwachsenen konnte ihre Ursache einmal darin haben, dass Kinder gar nicht oder nur in geringem Maasse auf Schilddrüsenzufuhr reagiren, oder dass sie in der Lage sind, die eventuell eintretenden Schädigungen besser zu compensiren. Es erschien daher wünschenswerth, sich über diesen Punkt durch Stoffwechselversuche Aufklärung zu verschaffen.

Zu diesem Zwecke habe ich an 4 Kindern das Verhalten der Stickstoffausscheidung unter dem Einfluss von grossen Gaben frischer Schilddrüsen studirt, bei 2 Kindern wurde ausserdem noch ein Controlversuch mit Jodkali und bei einem ein Versuch mit Jodeigon gemacht, um den Einfluss von anorganisch gebundenem Jod und künstlich jodirtem Eiweiss

---

1) Leichtenstern, l. c.

2) Gregor, l. c.

3) David, Zeitschrift f. Heilkunde. 1896. Bd. 17. S. 439.

4) Bleibtreu und Wendelstadt, Deutsche med. Wochenschrift. 1895. S. 347. — Dennig, Münch. med. Wochenschr. 1895. S. 389 u. 464. — Dinkler, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 513. — Grawitz, Münch. med. Wochenschr. 1896. S. 312. — Irsai, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 439. — Jacquet-Swenson, Zeitschr. f. klin. Med. 1900. Bd. 41. S. 375. — Magnus-Levy, Zeitschr. f. klin. Med. 1897. Bd. 33. S. 269. — Treupel, Münch. med. Wochenschrift. 1896. S. 117.

5) Paul Friedrich Richter, Centralbl. f. inn. Med. 1896. S. 65.

6) Scholz, Centralbl. f. inn. Med. 1895. S. 1041.

7) Zinn, Berl. klin. Wochenschr. 1897. S. 577.

8) Vermehren, Deutsche med. Wochenschr. 1893. S. 1037.



kennen zu lernen. Die frisch vom Schlachthof gelieferten Schilddrüsen wurden von Fett und Bindegewebe frei präparirt, die Tagesportionen in sterilisirten Wägegläschen abgewogen, die Gläser luftdicht mit Paraffin abgedichtet und in Eis, das mehrmals, auch Nachts, gewechselt wurde, aufbewahrt. Die Versuchsnahrung bestand aus Milch und Zwieback; die Abgrenzung des hellen Milchkothes geschah dadurch, dass am Abend vor Beginn des Versuches und am Morgen nach seiner Beendigung eine reichliche Fleischmahlzeit gereicht wurde; der dunkle Fleischkoth setzte sich scharf gegen den hellen Milchkoth ab. Diese Abgrenzung hat uns bessere Resultate als die mit Heidelbeeren oder Kohle gegeben.

Ausser dem Gesammtstickstoff in Ein- und Ausfuhr wurde noch die Harnsäure bestimmt, da im ersten Versuche in der Schilddrüsenperiode sich in den letzten Versuchstagen ein starkes Harnsäuresediment bei ziemlich reichlicher Urinmenge zeigte.

1. Fall.

E. H., $9^1/_2$ Jahre alt, aufgenommen am 9. 11. 05. Seit Ende August traten Anfälle auf, die ohnmachtsähnlich waren. Das Kind stierte nach einem Punkt, griff mit den Händen nach Gegenständen, die nicht da waren, im Bette wühlte es alle Kissen heraus und schlug einen Purzelbaum. Nach dem Anfall 1—2 Stunden langer Schlaf. Die Anfälle traten gewöhnlich 2mal am Tage auf; Intervall zwischen den einzelnen Anfällen ca. 8 Tage. Das Kind wurde zur Beobachtung dieser Anfälle auf die Station aufgenommen. Kräftig gebauter Junge mit vorzüglichen Farben. Lungen: ohne Befund. Herztöne: etwas unrein. Abdomen, Halsorgane: ohne Befund. Urin: frei von Eiweiss und Zucker. Am 12. 11. Früh Morgens $5^1/_2$ Uhr ein hysterischer Anfall, keine Krämpfe, keine Spasmen, keine Cyanose. Sensorium frei. Auf Aufforderung wiederholt er den Anfall mehrmals, steht danach sofort auf und ist munter.

1. Versuch (cf. Tabelle I).

Dauer des Versuches: Vom 17. 11. 05 Morgens bis 21. 11. Morgens.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 27,1 kg.
Gewicht am Ende des Versuches: 26,9 kg.

Tabelle I.

	Einnahmen:				Ausgaben:			
Tag	Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	Einfuhr-Gesammt-N	Urinmenge	N im Urin	N im Koth	Ausfuhr-Gesammt-N
	Milch + Zwieback							
I.	2000,0 + 200,0	10,355	2,9886	13,3436	1240 ccm	12,128	3,142	
II.	2003,0 + 201,5	9,714	3,011	12,725	1070 „	10,303		
III.	2000,0 + 197,3	10,214	2,9483	13,1623	1070 „	11,749		
IV.	2014,1 + 200,8	9,804	3,1081	12,9121	1110 „	12,287		
	8017,1 + 799,6	40,087	12,0560	52,1330	4490 ccm	46,467	3,142	49,609

N-Bilanz.

N der Einfuhr in 4 Tagen	= 52,1330 pro die	= 13,0332
N „ Ausfuhr „ 4 „	= 49,6090 „ „	= 12,4022
N-Bilanz in 4 Tagen	= + 2,5240 pro die	= + 0,6310



2. Versuch (cf. Tabelle II).

Dauer des Versuches: Vom 26. 11. bis 1. 12.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 27 kg.
Gewicht am Ende des Versuches: 26,5 kg.

Tabelle II.

	Einnahmen:					Ausgaben:			
Tag	Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	N-Gehalt der Thyreoid.	Einfuhr-Gesammt-N	Urinmenge	N im Urin	N im Koth	Ausfuhr-Gesammt-N
	Milch + Zwieb. + Thyreoid.					ccm			
I.	2007,3 + 200,1 + 20,0	11,291	2,9901	0,638	14,9191	1490	14,270	5,823	
II.	2000,4 + 200,1 + 20,0	10.284	2,9901	0,638	13,9121	1280	14,275		
III.	2004,7 + 200,6 + 40,0 + 200,0 Wasser	10,743	3,0783	1,276	15,0973	1100	15,803		
IV.	1998,4 + 200,3 + 40,0 + 200,0 Wasser	10.349	3,0335	1,276	14,6585	1340	16,406		
V.	2000,1 + 200,0 + 50,0 + 200,0 Wasser	10,129	2,9886	1,595	14,7126	1040	16,312		
	10010,9 + 1001,1 + 170,0 + 600,0 Wasser	52,796	15,0806	5,423	73,2996	6250	77,066	5,823	82,889

N-Bilanz.

N der Einfuhr in 5 Tagen	= 73.2996	pro die	=	14,6599
N „ Ausfuhr „ 5 „	= 82,8890	„ „	=	16,5779
N-Bilanz in 5 Tagen	= — 9,5894	pro die	=	— 1,9180

Während des Versuches trat am 29. 11. eine kleine abendliche Temperatursteigerung von 37,8° auf.

Das Kind hatte also in den 4 Tagen der Vorperiode 2,53 g Stickstoff retinirt, d. h. täglich 0,63 g; in der 5tägigen Schilddrüsenperiode verlor es 9,59 g Stickstoff, also täglich 1,92 g N. Das bedeutet eine tägliche Verschlechterung der Stickstoffbilanz um 2,55 g. Wie aus der Tabelle II ersichtlich ist, trat entsprechend der höheren Schilddrüsenzufuhr in den drei letzten Versuchstagen auch eine höhere Stickstoffausscheidung im Urin auf; doch bestand kein Parallelismus zwischen der Höhe der Schilddrüsenzufuhr und der Grösse der Stickstoffausscheidung; denn am letzten Tage zeigte trotz einer um 10 g höheren Dosis die Stickstoffausscheidung gegenüber dem Vortage keine Steigerung. Das Körpergewicht sank in der Vorperiode bei guter Stickstoffretention um 200 g, in der Schilddrüsenperiode um 500 g, um sich nach Beendigung des Versuches auf einem Gewicht von 26,3 kg zu halten. Auffallend war es, dass das Kind an den letzten drei Versuchstagen über heftigen Durst klagte, obwohl es 2 Liter Flüssigkeit zu sich nahm, so dass ihm noch täglich 200 g Wasser zugelegt werden mussten. Das Allgemeinbefinden zeigte keine Störung, der Knabe war lustig und vergnügt. Die abendliche Temperatursteigerung am 29. 11. beruhte auf einer leichten Pharyngitis.

2. Fall.

Kind Z., 7 Jahre alt, einziges Kind; Mutter nervös; Keuchhusten mit 3 Jahren; im 4. Jahre Masern, Varicellen, Darmkatarrh; mit 5 Jahren Scharlach; leidet sehr häufig an Hitze, Stuhlgang nie in Ordnung, bald dünn, bald etwas obstipirt; wird am 5. 12. 05 wegen fieberhafter Angina der Poliklinik zugeführt und am 20. 1. 06 auf die Klinik aufgenommen.

Graziles Kind von blasser Gesichtsfarbe, schlaffes Fettpolster, zahlreiche Halsdrüsen, Tonsillen gross, Pharynx gewulstet. Lungen: Ohne Befund. Cor: in normalen Grenzen, erster Ton an der Basis unrein, Herztöne sonst normal. Abdomen: ohne Befund. Sehr lebhafte Haut- und Sehnenreflexe. Rosenbach positiv, Sprache anginös; macht einen sehr stark neuropathischen Eindruck.

1. Versuch (cf. Tabelle III).

Dauer des Versuches: Vom 25. 1. 06 Morgens bis 29. 1. 06 Morgens.
Gewicht zu Beginn des Versuches 15,4 kg.
Gewicht am Ende des Versuches: 15,3 kg.

Tabelle III.

	Einnahmen:				Ausgaben:				
Tag	Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	Einnahme-Gesammt-N	Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch + Zwieback				ccm				
I.	1000,6 + 159,4	4,4427	2,4926	6,9353	540	6,0856	0,2141	4,568	
II.	1277,2 + 168,2	5,7604	2,6302	8,3906	600	6,5150	0,1887		
III.	1277,3 + 168,6	5,4722	2,6366	8,1088	720	6,3401	0,1995		
IV.	1279,5 + 168,6	5,6547	2,6366	8,2913	580	6,3986	0,2141		
	4834,6 + 664,8	21,3300	10,3960	31,7260	2440	25,3393	0,8164	4,568	29,9073

N-Bilanz.

Einnahme-N	in	4 Tagen	=	31,7260	pro die	=	7,9315
Ausgabe-N	„	4 „	=	29,9073	„ „	=	7,4768
N-Bilanz	in	4 Tagen	=	+ 1,8187	pro die	=	+ 0,4547

2. Versuch (cf. Tabelle IV).

Dauer des Versuches: Vom 31. 1. Morgens bis 4. 11. Morgens.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 16,0 kg.
Gewicht am Ende des Versuches: 15,7 kg.

Tabelle IV.

	Einnahmen:				Ausgaben:				
Tag	Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	Einnahme-Gesammt-N	Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch + Zwieb. + KJ.				ccm				
I.	1280,1 + 169,5 + 0,9g	6,0933	2,7122	8,8055	930	6,6937	0,2390	4,9094	
II.	1277,9 + 168,1 + 1,0g	6,0580	2,6286	8,6866	760	6,9447	0,2349		
III.	1275,7 + 168,9 + 1,5g	6,0759	2,6411	8,7170	630	7,6505	0,2503		
IV.	1283,6 + 168,0 + 1,5g	6,2607	2,6271	8,8878	580	7,3520	0,2660		
	5117,3 + 674,5 + 4,9g	24,4879	10,6090	35,0969	2900	28,6409	0,9902	4,9094	33,5503

N-Bilanz.

Einnahme-N	in	4 Tagen	=	35,0969	pro die	=	8,7742
Ausgabe-N	„	4 „	=	33,5503	„ „	=	8,3876
N-Bilanz	in	4 Tagen	=	+ 1,5466	pro die	=	+ 0,3866

N-Bilanz der ersten 2 Tage (+ 1,0 g J. K.).

Einnahme-N	=	17,4921	pro die	=	8,7460
Ausgabe-N	=	16,0932	„ „	=	8,0466
N-Bilanz	=	+ 1,3989	pro die	=	+ 0,6994

N-Bilanz der letzten 2 Tage (+ 1,5 g J. K.).

Einnahme-N	=	17,6048	pro die	=	8,8024
Ausgabe-N	=	17,4573	„ „	=	8,7287
N-Bilanz	=	+ 0,1475	pro die	=	+ 0,0737



3. Versuch (cf. Tabelle V).

Dauer des Versuches: Vom 6. 11. Morgens bis 10. 11. Morgens.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 15,8 kg.
Gewicht am Ende des Versuches: 15,6 kg.

Tabelle V.

	Einnahmen:					Ausgaben:				
Tag	Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	N-Gehalt der Thyreoid.	Einnahme-Gesammt-N	Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch+Zwb.+Schilddr.					ccm				
I.	1276,7+169,3+30,45	6,8041	2,6474	0,8186	10,2701	900	8,9480	0,3243	6,6383	
II.	1275,8+168,4+29,2	6,6216	2,6349	0,7841	10,0406	600	9,5078	0,3204		
III.	1274,6+168,5+30,75	6,4887	2,6349	0,8257	9,9493	610	10,1100	0,3378		
IV.	1286,1+167,8+29,7	6,7817	2,6239	0,7975	10,2031	560	9,8903	0,3237		
	5113,2+674,0+120,10	26,6961	10,5411	3,2259	40,4631	2670	38,4561	1,3062	6,6383	45,0944

N-Bilanz.

Einnahme-N in 4 Tagen	=	40,4631 pro die	=	10,1158
Ausgabe-N „ 4 „	=	45,0944 „ „	=	11,2736
N-Bilanz in 4 Tagen	=	− 4,6313 pro die	=	− 1,1578

4. Versuch (cf. Tabelle VI).

Dauer des Versuches: Vom 21. 11. Morgens bis 25. 11. Morgens.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 15,3 kg.
Gewicht am Ende des Versuches 15,4 kg.

Tabelle VI.

	Einnahmen:					Ausgaben:				
Tag	Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	N-Gehalt der Thymus	Einnahme-Gesammt-N	Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch+Zwieb.+Thym.					ccm				
I.	1116,7+168,3+148,6	5,6381	2,6317	5,4516	13,7214	540	8,9900	0,3939	6,4023	
II.	1111,8+169,4+210,9	5,6054	2,6489	7,7042	15,9585	520	9,7762	0,5004		
III.	1123,9+168,7+255,4	5,6471	2,6381	9,3700	17,6552	570	9,6142	0,4471		
IV.	1116,1+168,6+259,7	5,5469	2,6364	9,5202	17,7035	560	9,4404	0,6140		
	4468,5+675,0+874,6	22,4375	10,5551	32,0460	65,0386	2190	37,8208	1,9554	6,4023	44,2231

N-Bilanz.

Einnahme-N in 4 Tagen	=	65,0386 pro die	=	16,2596
Ausgabe-N „ 4 „	=	44,2231 „ „	=	11,0558
N-Bilanz in 4 Tagen	=	+ 20,8155 pro die	=	+ 5,2038

In der Vorperiode hatte das Kind in vier Tagen 1,82 g N oder pro die 0,45 g angesetzt. In der Schilddrüsenperiode verlor es dagegen 4,63 g N, d. h. täglich 1,16 g, so dass die Verschlechterung der Bilanz 6,4 g oder täglich 1,6 g N beträgt. Während des Jodversuches kann man zwei Perioden von allerdings nur je zwei Tagen unterscheiden; da die Stuhlentleerung ziemlich regelmässig erfolgte, habe ich die tägliche Stickstoffausscheidung berechnet, und es ergiebt sich dann, dass bei einer täglichen Zufuhr von 1 g Jodkalium die Stickstoffbilanz etwas besser war als in der Vorperiode, dass dagegen bei einer Zufuhr von täglich 1,5 g Jodkalium eine erhebliche Verschlech-



terung der Stickstoffretention auftrat. Die Zufuhr von Kalbsmilch führte in der 4. Periode zu einer bedeutend besseren Stickstoffretention als in der Vorperiode, allerdings wurde im Versuch 4 doppelt soviel Stickstoff zugeführt als im ersten Versuch. Störend war in diesen Versuchen, dass der Stickstoffgehalt der Milch und — nach Stichproben — auch der Fettgehalt in der Vorperiode bedeutend geringer war als in den späteren Versuchen, so dass das Kind trotz gleichbleibender Milchmenge im ersten Versuch die geringste Stickstoff- und Calorienmenge erhielt.

Die Harnsäureausscheidung hatte in der Vorperiode ihren niedrigsten Werth, in der Jodperiode stieg sie etwas an, stärker bei Zufuhr von Schilddrüsen und war naturgemäss in der Thymusperiode, also bei Zufuhr nucleinhaltiger Nahrung, am höchsten.

Das Körpergewicht zeigte keine Beeinflussung unter Schilddrüsendarreichung; es sank zwar in dieser Periode um 200 g, aber diese Abnahme blieb innerhalb der Grenzen der Körpergewichtsschwankungen bei diesem Kinde überhaupt. Die höchste Gewichtsabnahme von 300 g zeigte das Kind in der Jodperiode und auch diese Schwankung blieb innerhalb der physiologischen Breite der Gewichtsänderungen.

Während des Aufenthaltes auf der Klinik hatte das Kind, trotzdem keine Körpergewichtszunahme eintrat, sich glänzend erholt. Es hatte blühende Farben bekommen, die Tonsillen waren deutlich kleiner geworden als bei der Aufnahme, die nervösen Beschwerden des Kindes waren bedeutend gebessert, Klagen über Kopfschmerzen kamen überhaupt nicht vor. Der Aufenthalt in der veränderten Umgebung hatte auf das Kind einen ganz besonders günstigen Einfluss ausgeübt.

3. Fall.

R. W., 9 Jahre alt, seit dem 6. Jahre in poliklinischer Beobachtung wegen Ohrenlaufen und recidivirenden Bronchitiden. Aufgenommen den 8. 3. 06. Ziemlich grosser, etwas graciler Junge mit zarten Farben; Ekzem des Naseneinganges, geringe Kyphose der oberen Brustwirbelsäule, abstehende Schultern, wenig Cervicaldrüsen, Tonsillen nicht gross, Lungen, Cor, Abdomen: ohne Befund. Patellarreflexe lebhaft, Gaumenreflexe herabgesetzt.

1. Versuch (cf. Tabelle VII).

Dauer des Versuches: Vom 12. 3. 06 früh bis 16. 3. früh.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 24,8 kg.
Gewicht am Ende des Versuches: 25,4 kg.

Tabelle VII.

	Einnahmen:				Ausgaben:				
Tag	Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	Gesammt-N der Nahrung	Urinmenge	N im Urin	$\bar{U}$	N im Koth	Gesammt-N
	Milch + Zwieback				ccm				
I.	1746,8 + 212,8	8.4898	2,354	10,8438	830	9,7838	0,2423	5,2030	
II.	1790,8 + 214,9	9,2460	2,377	11.6230	900	11,1130	0,2612		
III.	1790,3 + 217,0	9,2126	2,400	11,6126	850	11,3700	0.2450		
IV.	1788,4 + 214.9	9,0220	2,377	11,3990	950	11,5910	0.2542		
	7116,3 + 859,6	35,9704	9,508	45,4784	3530	43.8578	1,0027	5,2030	49,0608

N-Bilanz.

Einnahme-N in 4 Tagen	=	45,4784	pro die	=	11,3696
Ausgabe-N „ 4 „	=	49,0608	„ „	=	12,2652
N-Bilanz in 4 Tagen	=	— 3,5824	pro die	=	— 0,8956



2. Versuch (cf. Tabelle VIII).

Dauer des Versuches: Vom 26. 3. 06 früh bis 30. 3. früh.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 25,7 kg.
Gewicht am Ende des Versuches: 26,0 kg.

Während dieses Versuches zeigten sich als Zeichen der Jodwirkung mässig starke Coryza, leichte Conjunctivitis und Jodacne.

Tabelle VIII.

Tag	Einnahmen: Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	Einnahme-Gesammt-N	Ausgaben: Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch + Zwieb. + KJ.				ccm				
I.	1791,9 + 214,6 + 3,02	9,0828	2,3736	11,4564	1070	9,9172	0,3003	4,4701	
II.	1787,3 + 211,3 + 3,01	8,8880	2,3371	11,2251	870	10,8945	0,2670		
III.	1787,9 + 215,8 + 3,00	8,7168	2,3868	11,1036	920	10,5920	0,2682		
IV.	1804,6 + 216,3 + 3,00	8,9578	2,3924	11,3502	900	10,5695	0,2582		
	7171,7 + 858,0 + 12,03	35,6454	9,4899	45,1353	3760	41,9732	1,0937	4,4701	46,4433

N-Bilanz.

Einnahme-N in 4 Tagen = 45,1353 pro die = 11,2838
Ausgabe-N „ 4 „ = 46,4433 „ „ = 11,6108
N-Bilanz in 4 Tagen = — 1,3080 pro die = — 0,3270

3. Versuch (cf. Tabelle IX).

Dauer des Versuches: Vom 3. 4. früh bis 8. 4. früh.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 25,8 kg.
Am Ende des Versuches: 25,6 kg.

Tabelle IX.

Tag	Einnahmen: Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	N-Gehalt der Thyreoid.	Einnahme-Gesammt-N	Ausgaben: Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch + Zwieback + Schilddrüse					ccm				
I.	1780.6 + 214,8 + 29,85	8.4084	2,3868	0,8599	11,6551	1090	13,1816	0,3513	7,5428	
II.	1792,5 + 213,8 + 29.7	8,4868	2,3647	0,8556	11,7071	960	13,3244	0.2853		
III.	1781,7 + 213.6 + 30,2	9,7116	2,3626	0.8700	12,9442	735	14,0633	0,3465		
IV.	1786.5 + 203.1 + 30.2	8,8566	2,2464	0.8700	11,9730	690	13.9035	0,3531		
V.	1803.0 + 209,5 + 30.3	8,7784	2,3172	0.8729	11,9685	900	13,9800	0,3183		
	8944,3 + 1054,8 + 150,25	44,2418	11,6777	4,3284	60,2479	4375	68,4528	1,6545	7,5428	75.9956

N-Bilanz.

Einnahme-N in 5 Tagen = 60,2479 pro die = 12,0496
Ausgabe-N „ 5 „ = 75,9956 „ „ = 15,1991
N-Bilanz in 5 Tagen = — 15,7477 pro die = — 3,1495

Am 5. 4. Morgens trat etwas Erbrechen auf, die Temperatur Abends betrug 37,7, am 6. 4. Morgens 37,4, Abends 37,7, am 7. Morgens 37,2. Die Pulszahlen schwankten während der Versuche zwischen 100 und 106, nur am 5. 4. Morgens nach dem Erbrechen wurden 140 Pulse gezählt, Abends 120. Am 7. 120 Pulse, am 8.



124 Pulse. Doch waren auch an den früheren Tagen bei dem leicht erregbaren Kinde manchmal 120 Pulse gezählt worden.

Mit Ausnahme des 3. Tages im Versuch 3 verliefen die Stoffwechselversuche ohne jede Störung, das Kind befand sich vollkommen wohl, war lustig und guter Dinge. Das Erbrechen am Morgen des 5. 4. muss auf die allmählich sich immer steigernde Abneigung des Kindes gegen die Milchdiät zurückgeführt werden. Dieser Widerwille gegen Milch war am Schluss des Versuches so gross, dass das Kind sofort zu brechen anfing, als einige Tage nach Versuch 3 und dann noch einmal zwei Wochen später ein neuer Versuch angefangen werden sollte. Trotz der schönsten Versprechungen war der Knabe nicht mehr dazu zu bewegen, diese Milchdiät vier Tage hindurch zu sich zu nehmen. Von welcher Bedeutung aber derartige psychische Erregungen sein können, zeigt das Körpergewicht des Knaben. Am 11. 4. Körpergewicht 25,4 kg. An diesem Tage auf zwei Milchmahlzeiten zweimal Erbrechen, dann wieder allgemeine Kost. Am nächstfolgenden Tage: Körpergewicht 24,9, am 13. 4. 24,7 kg. Dann stieg das Körpergewicht mit Schwankungen auf 25,9 kg am 23. 4. An diesem Tage erfolgte nach einer Milchmahlzeit Erbrechen. Die Milchdiät wurde sofort ausgesetzt, am nächsten Tage war das Körpergewicht um 900 g, auf 25,0 kg gesunken. Derartige Schwankungen sind wohl zum grössten Theil, da das Kind die übrige Nahrung in anscheinend ausreichender Menge zu sich nahm, auf Schwankungen des Wassergehaltes zurückzuführen.

Die Stickstoffbilanz der Vorperiode war negativ. Das Kind gab trotz genügender Calorienzufuhr in 4 Tagen 3,58 g Stickstoff, also täglich 0,88 g ab. Auch in der Jodperiode verlor das Kind täglich 1,31 g N von seinem Körpereiweiss während 4 Tagen, also täglich 0,33 g. Diese negative Stickstoffbilanz verschlechterte sich in der Schilddrüsendarreichung ganz gewaltig. Das Kind gab hier in 5 Tagen 15,7 g N, gleich 3,15 g N täglich ab.

In directem Gegensatz zu der negativen Stickstoffbilanz steht das Körpergewicht. Im Vorversuche nahm das Kind trotz erheblichen Eiweissverlustes dauernd zu. Die Körpergewichtszahlen betragen:

12. 3. 24,8 kg.
13. 3. 25,0 kg.
14. 3. 25,1 kg.
15. 3. 25,2 kg.
16. 3. 25,4 kg.

Die Zunahme beträgt hier also 600 g. Auch in der Jodperiode nahm das Körpergewicht um 300 g zu, dagegen trat in der fünftägigen Schilddrüsenperiode nur eine Abnahme von 200 g ein. Wenn man den verloren gegangenen Stickstoff als Muskelfleisch berechnet, hätte das Kind während der Schilddrüsenfütterung ca. 500 g an Fleisch verloren, da es aber thatsächlich nur 200 g abgenommen hat, muss es in dieser Zeit 300 g einer stickstofffreien Substanz (Fett oder Wasser) angesetzt haben.

Die Harnsäureausscheidung war in der Vorperiode am niedrigsten, in der Jodperiode trat eine ganz unbedeutende Steigerung auf, und während der Schilddrüsenverabreichung wurde die meiste Harnsäure ausgeschieden.

4. Fall.

M. W., 9 Jahre alt, stets gesund, aufgenommen den 7. 6. 06, kräftig gebauter Junge, guter Ernährungszustand, etwas eingesunkene Claviculargruben, wenig Halsdrüsen, schlechte Zähne, Tonsillen klein, Pharynx gewulstet, innere Organe: ohne Befund. Reflexe: lebhaft, Facialisphänomen: beiderseits positiv.

1. Versuch (cf. Tabelle X).

Dauer des ersten Versuches: Vom 12. 6. 06 Morgens bis 16. 6. Morgens.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 26,9 kg.
Am Ende des Versuches 26,7 kg.



Tabelle X.

Tag	Einnahmen: Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	Gesammt-N-Einfuhr	Ausgaben: Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch + Zwieback				ccm				
I.	1998,6 + 207,6	9,064	3,2124	12,2764	1620	11,2471	0,3051	4,5975	
II.	2196,0 + 211,6	11,105	3,2743	14,3793	1180	11,8930	0,2726		
III.	2183,2 + 235,2	10,1991	3,6311	13,8302	1330	12,3210	0,2535		
IV.	2190,7 + 235,4	10,2872	3,6426	13,9298	1350	13,9597	0,3151		
	8568,5 + 889,8	40,6553	13,7504	54,4157	5480	49,4208	1,1463	4,5975	54,0183

N-Bilanz.

Einnahme-N in 4 Tagen = 54,4157 pro die = 13,6039
Ausgabe-N „ 4 „ = 54,0183 „ „ = 13,5046
N-Bilanz in 4 Tagen = + 0,3974 pro die = + 0,0993

2. Versuch (cf. Tabelle XI).

Dauer des Versuches: Vom 19. 6. Morgens bis 23. 6. Morgens.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 26,8 kg.
Am Ende des Versuches: 26,7 kg.
Das Gewicht sinkt in den folgenden Tagen bis zum 29. 6. von 26,7 kg auf 25,8 bei gemischter Kost, um dann wieder zu steigen.

Tabelle XI.

Tag	Einnahmen: Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	N-Gehalt der Schilddrüs.	Einnahme-Gesammt-N	Ausgaben: Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch + Zwieb. + Thyr.					ccm				
I.	2194,5 + 235,2 + 27,8	10,5059	3,6395	0,8008	14,9462	1680	14,5680	0,3504	8,495	
II.	2198,2 + 234,6 + 27,7	11,3200	3,6302	0,7980	15,7482	1230	15,4680	0,3628		
III.	2316,8 + 232,2 + 25,4	11,6390	3,6013	0,7316	15,9719	1360	16,0367	0,4203		
IV.	2191,7 + 238,5 + 22,3	10,6400	3,6905	0,6424	14,9729	1300	15,5190	0,3621		
	8901,2 + 940,5 + 103,2	44,1049	14,5615	2,9728	61,6392	5570	61,5917	1,4956	8,495	70,0867

N-Bilanz.

Einnahme-N in 4 Tagen = 61,6392 pro die = 15,4098
Ausgabe-N „ 4 „ = 70,0867 „ „ = 17,5216
N-Bilanz in 4 Tagen = — 8,4475 pro die = — 2,1118

3. Versuch (cf. Tabelle XII).

Dauer des Versuches: Vom 2. 7. Morgens bis 6. 7. Morgens.
Gewicht zu Beginn des Versuches: 26,5 kg.
Am Ende des Versuches: 26,5 kg.

Während des Vorversuches bestand Stickstoffgleichgewicht; doch macht sich im Verlaufe des Versuches ein deutliches Ansteigen der Stickstoffausscheidung im Urin geltend, so dass am letzten Tage die Bilanz negativ ist. Während der Schilddrüsenfütterung fand eine Abgabe von 8,4 g oder täglich von 2,1 g Stickstoff statt, dagegen trat in der Jodeigonperiode eine erhebliche Stickstoffretention in vier Tagen



Tabelle XII.

	Einnahmen:					Ausgaben:				
Tag	Nahrungsmenge	N-Gehalt der Milch	N-Gehalt des Zwiebacks	N-Gehalt des Jodeigon	Einnahme-Gesammt-N	Urinmenge	N im Urin	U	N im Koth	Ausgabe-Gesammt-N
	Milch+Zwieb.+Jodeig.									
I.	2199,2+237,0+ 3,75	11,0467	3,6673	0,3062	15,0202	2080	12,6360	0,2499	6,0767	
II.	2197,7+236,0+ 5.3	10,8170	3,6519	0,4968	14,9657	1635	12,7944	0,2758		
III.	2200.3+233,9+ 6,2	10,8122	3,6193	0,5812	15,0127	1155	11,8786	0,2844		
IV.	2199,5+236,5+ 6,05	10.6656	3,6596	0,5671	14,8923	1295	12.6553	0,2765		
	8796,7+943,4 + 21,30	43,3415	14,5981	1,9513	59,8909	6165	49,9643	1,0866	6,0767	56,0410

N-Bilanz.

Einnahme-N in 4 Tagen	=	59,8909	pro die	=	14,9727
Ausgabe-N „ 4 „	=	56,0410	„ „	=	14,0102
N-Bilanz in 4 Tagen	= +	3,8499	pro die	= +	0,9625

von 3,8 g Stickstoff oder täglich 0,96 g auf. Die Harnsäureausscheidung war, entsprechend den vorhergehenden Versuchen, in der Vorperiode und während der Jodeigonzufuhr am niedrigsten und zeigte in der Schilddrüsenperiode einen täglichen Anstieg um 0,09 g Harnsäure.

Das Körpergewicht, das in den ersten Tagen des Aufenthaltes auf der Klinik um 800 g zugenommen hatte, nahm während des Vorversuches um 200 g ab und hielt sich in der Schilddrüsenperiode auf gleicher Höhe. Nach Beendigung des Versuches nahm das Körpergewicht langsam ab, um am 29. 6. den niedrigsten Stand mit 25,8 kg zu erreichen. Vom 29. 6. bis 2. 7. stieg es dann wieder auf 26,5 kg. Die Pulszahlen zeigten während des Schilddrüsenversuches keine Abweichungen von der Norm. Der Knabe befand sich während des Aufenthaltes auf der Klinik vollkommen wohl, nur am Morgen des 1. Jodeigontages nahm er die erste Portion mit Widerwillen und brach danach etwas. Sonst wurde das Pulver gut genommen.

In einem 5. Versuche trat bei einer täglichen Zufuhr von ca. 40 g frischer Schilddrüsen eine Gewichtsabnahme von 500 g in 4 Tagen auf. Ein Stickstoffwechselversuch war bei diesem Kinde nicht durchzuführen.

In allen 5 Versuchen zeigte sich also trotz des Genusses grosser Mengen von frischer Schilddrüse in Bestätigung der Beobachtungen Gregor's keine Beeinflussung des Allgemeinbefindens. Sämmtliche Kinder fühlten sich während der Schilddrüsenperiode völlig wohl und munter. Puls und Athmung wurden ebenfalls in Bestätigung der Gregor'schen Angaben nicht beeinflusst. Dagegen zeigte sich, dass die Schilddrüsendarreichung, in völliger Uebereinstimmnng mit den Beobachtungen an Erwachsenen, die Eiweisszersetzung beträchtlich erhöht; bei den beiden ersten Versuchskindern, die in der Vorperiode eine mehr oder minder grosse Stickstoffretention aufwiesen, trat eine negative Bilanz auf, im dritten Versuch, in dem schon während des Vorversuches eine negative Stickstoffbilanz vorhanden war, wurde dieselbe bedeutend grösser, und im vierten Versuch, in dem Stickstoffgleichgewicht bestand, fand entsprechend den übrigen Versuchen eine Stickstoffabgabe vom Organismus statt. Es verschlechterte sich die Bilanz bei Kind H. um 2,6 g täglich, bei Kind Z. um 1,6 g, bei Kind R. W. um 2,2 g und bei Kind M. W.



um 2,2 g gegenüber der Vorperiode; pro Tag und pro Kilogramm wurden demnach abgegeben:

von Kind H.	0,096 g N
von Kind Z.	0,1 g N
Kind R. W.	0,09 g N
Kind M. W.	0,08 g N

Die Stickstoffabgabe pro Kilogramm und Tag ist also ziemlich gleichmässig.

Dem gegenüber hatte das organisch gebundene Jod in dem Jodeigonversuch bei Kind M. W. keinen Einfluss auf die Stickstoffausscheidung. Auch das anorganisch gebundene Jod führte in Bestätigung der Versuche von Bock[1]), Magnus-Levy[2]), Smirnoff[3]) bei Kind R. W. trotz der hohen Gabe von 3 g Jodkalium täglich zu keiner Erhöhung der Stickstoffausscheidung. Bei Kind Z. scheint allerdings das Jod einen Einfluss auf die Stickstoffausscheidung im Sinne einer Herabsetzung der Stickstoff bilanz gehabt zu haben; denn während in der zweitägigen Periode mit 1 g Jodkalium keine Beeinflussung der Bilanz sich zeigte, trat bei einer täglichen Zufuhr von 1,5 g des Salzes eine erhöhte Stickstoffausscheidung im Urin auf, und dementsprechend sank die Menge des retinirten Stickstoffes ganz erheblich; doch ist die Versuchsdauer (zwei Tage) zu kurz, um aus diesem einen Falle irgend welche weitergehenden Schlüsse zu ziehen. Bemerkenswerth ist, dass dieses Kind Z. keine Jodwirkung zeigte, während bei Kind R. W. sich in der Jodperiode eine deutliche Jodacne und ein leichter Schnupfen einstellten.

Die Harnsäureausscheidung war in der Vorperiode bei allen Kindern am niedrigsten. Durch Jodkaliumzufuhr wurde sie bei Kind R. W. garnicht beeinflusst, dagegen trat eine deutliche Vermehrung bei Kind Z. auf, bei dem auch die Stickstoffretention in den letzten zwei Tagen bedeutend geringer war; Jodeigon hatte keinen Einfluss auf die Harnsäureausscheidung. In der Schilddrüsenperiode trat entsprechend der Zufuhr purinhaltiger Körper eine Steigerung der Harnsäureausscheidung auf, die bei Kind Z. täglich 0,12 g (ca. 50 pCt.), bei Kind R. W. 0,08 (33 pCt.), bei Kind M. W. 0,09 (33 pCt.) betrug. Diese Vermehrung der Harnsäureausscheidung ist nicht als specifische Wirkung der Schilddrüsenzufuhr anzusehen, da nach den Untersuchungen von Paul Mayer[4]) Schilddrüsentabletten keinen Einfluss auf die Harnsäurenausscheidung haben. Die Zufuhr von Kalbsmilch führte bei Kind Z. zu einer erheblichen Vermehrung der Harnsäureausscheidung.

Das Körpergewicht zeigte in zwei Fällen eine deutliche Abnahme von je 500 g, die ausserhalb der Schwankungen des Körpergewichtes lag; in den drei anderen Fällen trat keine sichere Beeinflusssung des Körpergewichtes ein. Die geringfügigen Abnahmen bei diesen drei Kindern liegen innerhalb der Gewichtsschwankungen der Kinder überhaupt.

1) Bock, Zeitschr. f. Biologie. Bd. 5. S. 393. 1869.
2) Magnus-Levy, l. c.
3) Smirnoff citirt nach Maly. 1884. S. 397.
4) Paul Mayer, Deutsche med. Wochenschr. 1896. S. 186.



Nehmen wir aber einmal an, es handele sich in diesen Fällen nicht um Schwankungen des Körpergewichtes, sondern um durch die Schilddrüsenmedikation hervorgerufene Verluste, und berechnen wir die aus der Stickstoffabgabe resultirenden Eiweissverluste auf Muskelsubstanz, so ergiebt sich unter Berücksichtigung des Körpergewichtes folgende Tabelle:

	Abnahme an Muskelsubstanz aus N-Verlust berechnet (100 g Muskel = 3,3 g N)	Körpergewichtsabnahme	Zu- oder Abnahme an N-freier Substanz
Kind H.	— 300 g	— 500 g	— 200 g
Kind Z.	— 150 g	— 200 g	— 50 g
Kind R. W.	— 500 g	— 200 g	+ 300 g
Kind M. W.	— 250 g	— 200 g	+ 50 g

Die vier Kinder verhalten sich also ganz verschieden. Zwei von ihnen geben in der Schilddrüsenperiode noch stickstofffreie Substanzen ab, die beiden letzten setzten dagegen derartige Körper in verschieden hoher Menge an. Für den Ansatz oder die Abgabe an stickstofffreien Materialien des Körpers kommen nur Fett und Wasser in Betracht.

Würden diese Körpergewichtsschwankungen nur auf Aenderungen des Fettgehaltes beruhen, so ergäbe sich folgende Fettbilanz: Kind H. hat in der Vorperiode 2,5 g N = 75 g Muskelsubstanz angesetzt und 200 g an Körpergewicht verloren, mithin 275 g Fett abgegeben. In der Schilddrüsenperiode beträgt aber, wie oben berechnet, die Abnahme an stickstofffreien Materialien nur 200 g; es sind also in der Vorperiode 75 g Fett mehr vom Körper abgegeben worden. Kind Z. setzt in der Vorperiode 1,8 g N = 60 g Muskel an, nimmt aber 100 g an Körpergewicht ab. Es würde also 160 g an Fett verloren haben gegenüber nur 50 g in der Schilddrüsenperiode. Kind M. W. nimmt bei Stickstoffgleichgewicht in der Vorperiode 200 g ab, es verliert also 200 g Fett; in der Schilddrüsenperiode weist es dagegen einen Fettansatz von 50 g auf.

Aus dieser Art der Berechnung würde sich also ergeben, dass in der Schilddrüsenperiode die Fettretention besser ist, als bei unbeeinflusstem Stoffwechsel. Dagegen sprechen aber sämmtliche Erfahrungen über die Wirkung der Schilddrüsen auf den Körper. Ist doch dieses Medikament als Entfettungsmittel vielfach mit Erfolg angewandt worden. Wenn auch in einer Reihe von Respirationsversuchen [Magnus-Levy[1]), Jacquet und Svenson[2]), Andersen und Bergmann[3])] keine deutliche Steigerung der CO_2-Ausscheidung und O_2-Aufnahme nachweisbar war, während dieser Einfluss bei anderen gesunden Versuchspersonen constatirt werden konnte [Magnus-Levy[4]), Stueve[5]), Thiele und

1) Magnus-Levy, l. c.

2) Jacquet u. Svenson, Zeitschr. f. klin. Medicin. 1900. Bd. 41. S. 375.

3) Andersen u. Bergmann, Skandinavisches Archiv f. Physiologie. 1898. Bd. 8. S. 326.

4) Magnus-Levy, l. c.

5) Stueve, citirt nach Noorden, Handb. d. Pathologie d. Stoffwechsels. Bd. II. S. 323.



Nehring[1])] hat sich ein Herabgehen der Kohlensäureausscheidung und der Sauerstoffaufnahme nirgends gezeigt, so dass wir keinen Anhaltspunkt dafür haben, dass die Fettretention beim Menschen unter dem Einfluss der Schilddrüsen günstiger ist, als ohne diese. Aus den Untersuchungen von Voit[2]) beim Hunde geht mit Sicherheit hervor, dass der Fettansatz, der bei seinen Versuchsthieren auch in der Schilddrüsenperiode vorhanden war, niedriger war als in der Vorperiode.

Am deutlichsten widerlegt das Verhalten des Körpergewichtes bei Kind R. W. die Annahme, dass derartige Aenderungen des Gewichtes nur auf den Fettstoffwechsel zurückzuführen sind. Dieses Kind giebt in der Vorperiode 3,5 g N = 100 g Muskelsubstanz ab. Es nimmt aber 600 g an Körpergewicht zu, hat also 700 g an stickstofffreiem Material angesetzt.

In der Nahrung (1800 g Milch mit ca. 3 pCt. Fett) erhält es täglich 54 g Fett oder in vier Tagen ca. 220 g Fett. Davon gehen schätzungsweise 10 pCt. im Koth verloren. Es bleiben also dem Organismus 200 g Fett zum Ansatz übrig. Die fehlenden 500 g Fett, d. h. täglich 120 g, müsste das Kind demnach aus den Kohlehydraten der Nahrung gebildet haben. Das ist möglich, aber schwer vorstellbar, da nach unseren Anschauungen über die Rolle der Kohlehydrate diese in erster Reihe als Eiweisssparer dienen und erst dann als Fett angesetzt werden, wenn sie ihr Hauptamt erfüllt haben.

Calorisch berechnet erhält das Kind in vier Tagen 7,1 Liter Milch à 650 Cal. = 4610 Cal. und 860 g Zwieback (100 g Zwieback = 300 Cal.) = 2600 Cal., also zusammen rund 7200 Cal. Davon bringt es 5600 Cal. als Fett (700 g Fett; 1 g Fett = 8 Cal. gerechnet) zum Ansatz; es hätte also zur Bestreitung seines Haushaltes nur 1600 Cal. aus der Nahrung und 100 Cal. aus dem vom Körper abgegebenen Eiweiss = 1700 Cal. oder pro die 420 Cal. verbraucht; d. h. das Kind wäre mit 16 Cal. pro Tag und Kilogramm ausgekommen. Das ist völlig ausgeschlossen, sodass in diesem Falle die Gewichtszunahme zum grössten Theil auf Wasseransatz beruhen muss. In der Schilddrüsenperiode erhielt das Kind in 5 Tagen 270 g Fett, also abzüglich des Verlustes im Koth, 250 g zur freien Verfügung des Organismus; da es 300 g an stickstofffreier Substanz angesetzt hat, müsste es also selbst bei dem colossalen Stickstoffverlust von 15,7 g noch 50 g Fett aus Kohlehydraten gebildet haben.

Wir kämen also zu ganz merkwürdigen Resultaten, wollten wir die Körpergewichtsänderung nur auf die Zu- oder Abnahme des Fettbestandes zurückführen. Solche Berechnungen sind ja, so lange keine Respirationsversuche angestellt werden, völlig hypothetisch, und ich bin hier nur deswegen ausführlich darauf eingegangen, weil Erich Müller[3]) in seiner umfangreichen Arbeit über „Stoffwechselversuche an 32 Kindern usw."

1) Thiele u. Nehring, Zeitschr. f. klin. Medicin. 1896. Bd. 30. S. 41.
2) Voit, Zeitschr. f. Biologie. 1897. Bd. 35. S. 116.
3) Erich Müller, Biochemische Zeitschr. 1907. Bd. 5. S. 143.



auf diese Art der Berechnung grossen Werth legt und auf diesem Wege den Nährstoffbedarf der Kinder ermitteln zu können glaubt. Auch die Berechnung der vom Körper abgegebenen Stickstoffmengen als Muskelfleisch ist nicht richtig, da, je nachdem stickstoffreichere oder -ärmere Gewebe verloren gehen, die thatsächlichen Verluste grösser oder kleiner ausfallen, als die auf Muskelsubstanz berechneten Werthe.

Wir müssen also auf Grund dieser Berechnung annehmen, dass ein grosser Theil der Körpergewichtsschwankungen in meinen Versuchen auf Aenderung des Wassergehaltes beruht.

Das Flüssigkeitsbedürfnis war bei den Kindern verschieden. In Fall 1 und Fall 5 trat trotz der grossen Flüssigkeitszufuhr von 2 Litern vom zweiten oder dritten Tage des Schilddrüsenversuches ab so starkes Durstgefühl auf, dass den Kindern noch 200 bis 300 ccm Wasser täglich zugelegt werden mussten; die drei anderen Kinder kamen dagegen mit den zugemessenen Flüssigkeitsquanten aus. Im Fall 1 ist die Diurese deutlich vermehrt, im Fall 5 konnte sie nicht festgestellt werden, bei den drei übrigen Kindern tritt keine deutliche Vermehrung auf. Polyurie und Polydipsie sind von verschiedenen Beobachtern [David[1]), Andersen und Bergmann[2]), Scholz[3]) und Dennig[4])] bemerkt worden; Dobrowski[5]) fand bei seinen sämmtlichen Kindern vermehrte Diurese und starkes Durstgefühl; doch lässt sich keine Gesetzmässigkeit zwischen dem Verhalten des Körpergewichtes und der vermehrten Flüssigkeitsaufnahme feststellen, wenn es auch auffallend ist, dass meine beiden Kinder, bei denen ein starkes Durstgefühl auftrat, eine starke Körpergewichtsabnahme zeigten. Allerdings bestehen hinsichtlich der Fähigkeit, Wasser zu retiniren, die grössten individuellen Schwankungen. Giebt es doch Menschen, die selbst im Hunger bei unbeschränkter Flüssigkeitszufuhr an Körpergewicht zunehmen [Tuczek[6])]. Gerade das Kind R. W. zeigte in diesem Punkte ein auffallendes Verhalten. So setzte es in der Vorperiode trotz negativer Stickstoffbilanz reichlich Wasser an; als nach Abschluss des Schilddrüsenversuches ein neuer Versuch angestellt werden sollte, brach, wie oben geschildert, das Kind die erste Milchportion aus und weigerte sich, die Versuchsnahrung weiter zu nehmen; obwohl das Kind sofort gemischte Kost bekam und an diesem Tage anscheinend hinreichend ass, stürzte das Körpergewicht von 25,9 kg auf 25,0 kg ab. Dies alles spricht dafür, dass bei manchen Kindern Veränderungen des Körpergewichtes grösstentheils auf Schwankungen des Wassergehaltes beruhen und dass eine gute Körpergewichtszunahme nicht immer identisch ist mit Fett- oder Eiweissansatz. Es kann, wie aus dem Versuch I bei diesem Kinde hervorgeht, vom Körper Eiweiss abgegeben

1) David, l. c.
2) Andersen u. Bergmann, l. c.
3) Scholz, l. c.
4) Dennig, l. c.
5) Dobrowski, Archiv f. Kinderheilkunde. 1897. Bd. 21.
6) Tuczek, Archiv f. Psychiatrie. 1884. Bd. 15. S. 784.



werden, und trotzdem das Körpergewicht in Folge einer starken Wasserretention sich beträchtlich erhöhen.

Aus meinen Versuchen ergiebt sich demnach, dass in Bestätigung der Gregor'schen Versuche die Verabreichung grosser Schilddrüsenmengen das Allgemeinbefinden, Puls und Athmung bei Kindern nicht beeinflusst; das Körpergewicht wird nur in einem Theil der Fälle verändert. Dagegen tritt in allen Fällen in Bestätigung der Resultate bei Erwachsenen eine nicht unbeträchtliche negative Stickstoffbilanz auf.

II.

Aus der chemischen Abtheilung des pathologischen Instituts der Universität Berlin.

Ueber den Aschengehalt einiger Se- und Excrete des Körpers (Magensaft, Faeces, Sperma).

Von

A. Albu (Berlin).

Als um die Mitte des vorigen Jahrhunderts die ersten exacten Untersuchungen über den Aschengehalt einiger pathologischer Ausscheidungen des Körpers angestellt wurden, lieferte 1861 auch der damals in Würzburg wirkende berühmte Kliniker Bamberger dazu einen werthvollen Beitrag mit einer quantitativen Aschenanalyse des Sputums bei verschiedenen Lungenkrankheiten[1]). Bamberger betonte, dass er diese Untersuchungen unternommen habe in der Idee, durch einen Vergleich des Aschengehalts der Se- und Excrete des Körpers mit dem Salzgehalt des Blutes Anhaltspunkte für die Beurtheilung des Antheils der anorganischen Substanzen an pathologischen Vorgängen im Organismus zu finden. Diese Anregungen haben hier und da Beachtung gefunden. So hat z. B. Salkowski[2]) als Erster den Umfang des Alkalistoffwechsels im Organismus durch exacte quantitative Analysen in Harn, Fäces, Sputum und Blutserum ermittelt. Am energischsten verfolgt wurden diese Gedanken von dem Marburger Kliniker F. W. Beneke, der in zahlreichen Arbeiten den Störungen im Umsatz der anorganischen Salze einen breiten Platz im Rahmen der Stoffwechselerkrankungen einräumte[3]).

Aber diese Anfänge zu einer Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels sind allmählich fast vollständig vergessen worden, nachdem die klinisch-chemische Forschung in den letzten Jahrzehnten in ganz andere Bahnen gelenkt worden ist. Erst in neuester Zeit ist die Aufmerksamkeit auf die Bedeutung der anorganischen Salze für den Gesammtstoffwechsel im Organismus von Neuem gelenkt worden durch die Untersuchungen von Bunge und Tigerstedt und ihren Schülern, von Blau-

1) Würzburger med. Zeitschr. Bd. 2.

2) Virchow's Archiv. Bd. 53. 1871.

3) Grundlinien der Pathologie des Stoffwechsels. Von F. W. Beneke. Berlin. 1874.



berg, Tangl, Rumpf und Dennstedt, Sootbeer, Tobler u. A., vor Allem aber durch durch die Ergebnisse des Studiums der physikalisch-chemischen Wirkung der Salze im Körper. Auf Grund der neu gewonnenen Anschauungen und Erkenntnisse haben dann Neuberg und ich vor wenigen Jahren eine kritische Sichtung des gesammten bisherigen Wissens auf diesem Gebiete gebracht[1]). Wir haben dabei auch hervorgehoben, dass zur richtigen Würdigung der pathologischen Bedeutung der zahlreich vorliegenden Einzelanalysen der verschiedensten Ausscheidungen des Körpers die Kenntniss der normalen Aschenzusammensetzung der Se- und Excrete unerlässlich ist. Das Wenige, das in dieser Hinsicht bisher bekannt ist, haben wir in unserem Buche zusammengestellt[2]) und dabei auf die zahlreich klaffenden Lücken hingewiesen. Einige wenige derselben auszufüllen, war der Zweck der Untersuchungen, über deren Ergebniss im Folgenden kurz berichtet ist.

Bei diesen Untersuchungen, die auf einem so wenig beackerten Felde sich bewegen, war es nothwendig, zum Theil überhaupt erst eine Methodik ausfindig zu machen. Dadurch sind manche Unvollkommenheiten und Lücken zu erklären und wohl zu entschuldigen, welche das Ergebniss dieser Untersuchungen noch aufweist.

I. Vom Magensaft des Menschen liegt bisher in der Literatur überhaupt noch keine Aschenanalyse vor.

Für die beiden Analysen, die im Folgenden mitgetheilt werden, verwendete ich:

1. Den Magensaft eines Falles von extremer Hypersecretion und Hyperchlorhydrie, welchen ich seit 5 Jahren zu beobachten Gelegenheit habe. Der continuirlich vorhandene Magensaftfluss erfährt anfallsweise eine ausserordentliche Steigerung, welche in Erbrechen von stark sauer riechender und reagirender trüber wässeriger Flüssigkeit zum Ausdruck kommt. Diese Flüssigkeit enthält ebenso wie der aus dem nüchternen Magen ausgeheberte Inhalt niemals Speisereste, zuweilen nur Hefe in Sprossung, daneben spärliche Epithelien, Leukocyten und freie Zellkerne.

Die Säurewerthe des zur Analyse verwendeten, durch Ausheberung des nüchternen Magens gewonnenen Saftes betrugen:

91 ccm $^1/_{10}$ NaOH für freie Salzsäure
112 „ $^1/_{10}$ „ „ Totalacidität

d. h. 0,33 bez. 0,41 pCt. HCl.

200 ccm Magensaft wurden eingedampft und ergaben 0,4866 g Trockensubstanz. Bei der Veraschung derselben wurde 0,0083 g wasserunlösliche Substanz gefunden, welche aus Spuren von Eisen-, Calcium- und Magnesiumverbindungen bestand.

Gesammtasche = 0,4743 g = 97,47 pCt. der Trockensubstanz.
Es wurde auf 250 ccm Wasser aufgefüllt.
Gesammtalkali (Alkalichloride) = 0,4655 g = 98,31 pCt. der Asche.
Chlor = 0,2508 g = 52,87 pCt. der Asche.

1) Physiologie und Pathologie des Mineralstoffwechsels. Von A. Albu und C. Neuberg. Berlin. 1906.
2) l. c. Cap. III. S. 31—60.



$PtCl_6K_2$ = 0,3380 g in 100 ccm der auf 250 ccm aufgefüllten Asche = 34,83 pCt. K_2O.

NaCl = 0,2047 g = 22,87 pCt. Na_2O.

Schwefelsäure und Phosphorsäure konnten nicht in nachweisbaren Mengen constatirt werden.

2. Wurde der Magensaft der bekannten Bickel'schen Versuchsperson verwendet, welche wegen impermeabler Oesophagusstrictur eine permanente Magenfistel trägt.

Der Magensaft wurde nach einer Scheinfütterung innerhalb einiger Stunden aufgefangen. Mit diesem Magensaft, der also speichelfrei ist, wurde in gleicher Weise verfahren, wie mit dem vorigen.

100 ccm wurden eingedampft und verascht. Darin waren 0,0043 pCt. wasserunlösliche Bestandtheile enthalten = 2,39 pCt. der Asche. Diese machte 0,1801 g aus. Der wasserlösliche Theil davon wurde auf 250 ccm aufgefüllt und hiervon 100 ccm zur Bestimmung der Alkalichloride verwendet.

K_2PtCl_6 = 0,1310 g = 35,62 pCt. K_2O.

KCl = 0,1010 g; NaCl = 0,0748 g = 0,0397 g Na_2O = 22,05 pCt. der Asche.

Die Chlorbestimmung wurde in 50 ccm Asche vorgenommen; sie ergab 0,0724 g AgCl = 49,73 pCt. Cl.

Ein Vergleich der beiden Analysen ergiebt trotz der physiologischen Differenz der Magensäfte für die Hauptbestandtheile gut übereinstimmende Werthe:

Cl	K_2O	Na_2O
52,87	34,83	22,87
49,73	35,62	22,65

(Procentgehalt der Asche).

II. In Bezug auf den Koth findet sich in der Literatur zwar eine grössere Zahl von Analysen betreffs des Gesammtaschengehaltes, aber nur wenige mit quantitativer Feststellung der einzelnen Salze. Gamgee citirt in seinem bekannten Buche „Chemie der Verdauung"[1]) drei ältere Analysen von Fleitmann, Porter und Enderlin; dazu ist 1893 eine Analyse von Grundzach[2]) gekommen; sonst liegen nur noch vollständige Aschenanalysen für Säuglingsfaeces bei Brust- und Kuhmilchnahrung von Blauberg[3]) vor. Schliesslich ist noch zu erwähnen, dass Fr. Müller[4]) eine genaue quantitative Analyse des Kothes im Hungerzustand (bei Cetti) durchgeführt hat. Dieses spärliche Material verliert dadurch noch an Werth, dass die Resultate der einzelnen Autoren mehr oder minder von einander abweichen oder sich sogar sehr widerspruchsvoll gegenüberstehen. Die Differenz der Analysen findet ohne Weiteres ihre Erklärung darin, dass fast jeder Autor nach einer anderen Methodik gearbeitet hat. Es fehlt leider noch eine allgemein anerkannte Technik der Aschenanalyse für die organischen Se- und Excrete des Körpers. Es ist dabei stets besondere Rücksicht auf den Umstand zu nehmen, dass einzelne Mineralbestandtheile im Koth organisch gebunden sich vorfinden, so z. B. ein grosser Theil des Phosphors an Nuclein und Lecithin.

1) Deutsche Uebersetzung. Leipzig 1897.
2) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 23. 1893.
3) Experimentelle und kritische Studien über Säuglingsfaeces. Berlin 1897.
4) Virchow's Archiv. Bd. 131. 1893. Supplementheft.



Die älteren Methoden der Aschenanalysen erscheinen heute nicht mehr brauchbar. In neuerer Zeit hat Blauberg[1]) grossen Wert darauf gelegt, dass die Trennung der in HCl löslichen Bestandtheile des Kothes erst nach der Veraschung vorgenommen wird. Ob dabei erhebliche Differenzen in der Aschenzusammensetzung sich ergeben, lässt sich zur Zeit noch nicht übersehen.

Nach den von mir gemachten Erfahrungen erscheint es mir nothwendig, für die Aschenanalyse des Koths folgendes zu beachten: Die Kieselsäure, die in jedem Koth in beträchtlichen Mengen vorhanden ist, kann unter Umständen störend wirken, besonders bei der Herstellung alkalischer Schmelzen, z. B. zur Bestimmung von Phosphor, Schwefel und Chlor. Bei der Kieselsäure unterscheidet man bekanntlich eine alkalilösliche und eine alkaliunlösliche. Die erstere geht beim Schmelzen mit Alkalien vollständig, die letztere z. Th. in Lösung, und sie finden sich dann im Filtrat in der Form löslichen Alkalisilikats. Beim Ansäuern fällt die Kieselsäure aus, und zwar zeigt sie sich dann in Form einer leichten diffusen Trübung. In dieser Form mag sie bisher wohl oft übersehen oder für ganz unwesentlich gehalten worden sein, da sie bei schlechter Beleuchtung vollständig unsichtbar sein kann. Erwärmt man aber die Flüssigkeit einige Zeit auf dem Wasserbade, so ballt sich die leichte Trübung schnell zu kleinen Wölkchen zusammen und setzt sich schliesslich in Form eines weissen flockigen Niederschlages zu Boden. Um die lösliche Kieselsäure quantitativ zu entfernen, wurde folgendermaassen verfahren: Die Flüssigkeit wurde nach Zusatz der betreffenden Säure (bei P und Cl Salpetersäure, bei S Salzsäure) auf dem Wasserbade vollständig zur Trockne eingedampft, mit etwas Wasser und der betreffenden Säure einige Zeit digerirt und dann die unlöslich gewordene Kieselsäure abfiltrirt.

Die Art und Weise der Herstellung der Gesammtasche ist nirgends beschrieben. Ich habe sie in folgender Weise vorgenommen: Es wurde auf trockenem Wege verascht, wobei dann nach dem Ausziehen der Asche mit Wasser und Salzsäure schliesslich nur die Kieselsäure unlöslich zurückblieb. Das wässrige und salzsaure Extract wurde dann auf dem Wasserbad zur Trockne verdampft und nach etwa 6 Stunden im Trockenschrank bei 110° getrocknet, bis Gewichtsconstanz eingetreten war. Schwach geglüht durfte unter keinen Umständen werden, da hierbei Calcium und Magnesium leicht ihr Chlor abgeben und in die Oxyde übergehen können. Die Asche wurde dann gewogen, gelöst und in ein Kölbchen zu 250 ccm übergeführt. In den einzelnen Bestimmungen wurden alsdann gewöhnlich 50 ccm dieser Lösung verwendet. Chlor wurde in einer besonderen Portion bestimmt.

Die Kenntniss des Aschengehalts der Faeces hat nicht nur Werth für die Beurtheilung der Ausnutzung der Nahrungssalze, sondern auch der Gesammtnahrung, weil nach unseren neueren Anschauungen der Salzgehalt einen unverkennbaren Einfluss auf die Verwerthung der organischen Nährstoffe ausübt. Das geht z. B. klar aus den Untersuchungen

1) l. c.

Rubner's[1]) und Fr. Müller's[2]) über die Ausnutzung reiner Milchnahrung hervor: Die relativ hohe N-Ausscheidung im Koth (vom unverwertheten Milcheiweiss stammend) ist z. Th. durch den grossen Kalkgehalt der Milch hervorgerufen, welcher in der Kothasche einen Gehalt von 41,2 pCt. Kalk ausmacht (etwa $^1/_7$ des gesammten Trockenkothes!) und dadurch einen Theil des organischen Nahrungsrestes mit sich fortreisst.

In neuerer Zeit haben übrigens einige Arbeiten aus dem physiologischen Institute Tigerstedt's in Helsingfors mit Sicherheit nachgewiesen, dass an dem Aschengehalt des Koths die Darmsecrete d. h. die Abscheidungen seitens der Darmwand einen erheblichen Antheil haben. Nach den Untersuchungen von Tigerstedt jun.[3]) und namentlich von Renvall[3]) stammen vom P 20—41 pCt., vom Ca. 30—13—50 pCt. und vom Magnesium 17—27 pCt. der Gesammtausscheidungen im Koth vom Darmsecret. Ferner hat Ury[4]) eine quantitative Bestimmung der von der Darmwand abgeschiedenen Salze gemacht durch Extraction der frischen Faeces mit Wasser, wobei die unlöslichen Nahrungsrückstände auf dem Filter zurückbleiben. Dabei ergab sich, dass vom Kalk der Faeces 4,3 pCt., vom Phosphor 26,2 pCt. und vom Magnesium 40,5 pCt. in den wässrigen Auszug übergehen, also als Darmsecret zu betrachten sind. Die Menge des abgeschiedenen Darmsecrets schwankt nun wiederum erheblich je nach der Art der zugeführten Nahrung, welche im Darm zur Verarbeitung und zur Aufsaugung gelangt. Für den Säuglingskoth hat Blauberg[5]) ermittelt, dass die Unterschiede in der Zusammensetzung der Asche bei natürlicher und künstlicher Ernährung im Grossen und Ganzen mit den Differenzen im Aschengehalt der Muttermilch und der Kuhmilch parallel gehen. Blauberg fand in 100 Theilen der in HCl löslichen Asche:

	bei Brustnahrung	Kuhmilchnahrung
K_2O	25,00	11,27
Na_2O	4,20	—
CaO	31,15	34,63
MgO	8,75	5,33
Fe_2O_3	1,91	1,50
Cl	3,45	3,40
SO_3	3,81	2,62
P_2O_5	11,81	15,28

Mit Rücksicht darauf, dass bei frei gewählter Kost die Aschenzusammensetzung des Koths des Erwachsenen stets in weiten Grenzen schwanken muss, welche durch die Differenz im qualitativen und quantitativen Salzgehalt der Nahrung bedingt sind, habe ich für die weiterhin mitgetheilten drei Kothanalysen nur eine ganz bestimmte Standardkost

1) Zeitschrift für Biologie. Bd. 15. 1879.
2) Zeitschrift für klin. Med. Bd. 12. 1887.
3) Skandin. Archiv für Physiologie. Bd. 16. 1903.
4) Deutsche med. Wochenschr. 1901. No. 41.
5) l. c.

benutzt und zwar die von Ad. Schmidt[1]) zur Functionsprüfung des Darms angegebene „Probediät", welche sich in folgender Weise zusammensetzt: $1^1/_2$ Liter Milch, 125 g Rindfleisch, 200 g Kartoffeln, 100 g Zwieback, 80 g Haferflocken, 20 g Butter und 3 Eier.

Diese Kost, 2—3 Tage fortgesetzt, liefert einen durch Carmin sehr leicht abzugrenzenden Koth, der bei gesundem Darm von gleichmässiger Beschaffenheit, gebunden und geformt ist. Die Trockensubstanz beträgt ca. 25 pCt., der Gesammtaschengehalt in derselben 12—15 pCt. Von der bekanntlich sehr mühsamen Aschenanalyse dieser Kost habe ich Abstand genommen, weil die Ermittelung des Mineralstoffumsatzes ausserhalb des Rahmens der hier mitgetheilten Untersuchungen lag[2]).

Koth II stammt von einer Nahrung, in welcher wegen der Intoleranz der Versuchsperson gegen grössere Mengen Milch die oben erwähnte Standardkost so verändert war, dass 1 Liter Milch ersetzt war durch 1 Liter Cacao, zu dem 60 g Cacao, $^1/_4$ Liter Milch und 20 g Zucker verwendet waren. Diese Differenz in der Nahrung ist in der Aschenzusammensetzung des Kothes deutlich zum Ausdruck gekommen, namentlich in Bezug auf die Ausscheidung von Kalk, Phosphor und Magnesium.

Koth I.

Es wurden 2,3806 g Trockensubstanz verascht, welche 0,9870 g = 41,46 pCt. Gesammtasche ergaben.

Kieselsäure = 0,0052 g = 0,52 pCt. der Asche.

CaO = 0,2380 g = 24,11 pCt.

$Mg_2O_7P_2$ = 0,0192 g (in 50 ccm) = 3,53 pCt. MgO.

$BaSO_4$ = 0,0586 g (in 70 ccm) = 2,03 pCt. SO_3.

AgCl aus 1,1465 g Asche (mit Na_2CO_3-Zusatz) = 0,0262 g = 5,66 pCt. Cl.

$Mg_2P_2O_7$ (1,2844 g Asche auf 250 ccm aufgefüllt und davon 100 ccm) = 0,0878 g = 10,89 pCt. P_2O_5.

Gesammtalkali (100 ccm von derselben Lösung) = 0,0608 g K_2PtCl_6 = 0,2396 g.

Hieraus KCl = 0,0405 g; NaCl = 0,0203 g; K_2O = 27,25 pCt.; Na_2O = 13,90 pCt.

Koth II.

Verascht wurden 5,0952 g Trockensubstanz, welche 0,9204 g = 18,06 pCt. Gesammtasche ergab.

Kieselsäure = 0,0108 g = 1,59 pCt.

CaO (in 50 ccm) = 0,0744 g = 39,54 pCt.

$Mg_2P_2O_7$ = 0,0040 g = 7,87 pCt. MgO.

$BaSO_4$ = 0,0155 g = 2,89 pCt.

Die Chlorbestimmung ging verloren.

$Mg_2P_2O_7$ (angewandt 1,7054 g Trockensubstanz = 0,3080 g Asche) = 0,0320 g = 33,22 pCt. P_2O_5.

---

1) A. Schmidt u. J. Strasburger, Die Faeces des Menschen. Berlin 1903.

2) Die Durchführung der Untersuchung des Salzstoffwechsels unter Benutzung einer derartigen Standardkost erscheint aber sehr lohnend und zweckmässig, da es bisher eine den gesammten Mineralstoffumsatz umfassende Untersuchung des gesunden Menschen überhaupt noch nicht giebt! Eine detaillirte Analyse des Aschengehalts der Kost ist eigentlich immer nothwendig, da er bei vielen Nahrungsmitteln in ausserordentlich weiten Grenzen schwankt. Annähernde Durchschnittswerthe können indess nach den Tabellen im „Albu-Neuberg" gewonnen werden.



Gesammtalkali (angewandt 1,3688 g Trockensubstanz = 0,2498 g Asche) = 0,0540; K_2PtCl_6 = 0,0954 g; KCl = 0,0295 g; NaCl = 0,0245 g.
K_2O = 7,26 pCt.; Na_2O = 5,62 pCt.

Koth III.

Es wurden 3,9924 g Trockensubstanz verascht, welche 1,4423 g = 36,12 pCt. Asche ergab.

SiO_2 = 0,0187 g = 1,29 pCt.
CaO = 0,0640 g = 22,18 pCt.
$Mg_2P_2O_7$ = 0,0456 g = 5,107 pCt. MgO.
$BaSO_4$ = 0,0250 g = 2,97 pCt. SO_3.
Die Chlorbestimmung ging verloren.
$Mg_2P_2O_7$ = 0,0904 g = 19,98 pCt. P_2O_5.
Gasammtalkali = 0,0384 g; K_2PtCl_6 = 0,0730 g; KCl = 0,0225 g; NaCl = 0,0159 g; K_2O = 12,42 pCt.; Na_2O = 2,29 pCt.

Eine Zusammenstellung dieser drei eigenen Kothanalysen mit den in der Litteratur bereits vorhandenen bei frei gewählter Kost ergiebt folgendes Resultat:

In 100 Theilen der Gesammtasche sind enthalten:

Cl	Na_2O	K_2O	PaO	C_2O_5	MgO	SO_3	SiO_2	Autor
5,66	13,90	27,25	24,11	10,89	3,53	2,03	0,52	Standard-Kost: Albu.
—	5,62	7,26	39,54	33,22	7,87	2,89	1,59	
—	2,92	12,42	22,18	19,98	5,11	2,97	1,29	
—	0,75	18,49	21,36	30,98	10,67	1,13	1,44	Fleischmann, Porter, Grundzach.
—	5,17	6,10	26,46	36,03	10,54	3,13	—	
0,34	3,82	12,00	29,25	13,76	7,58	0,64	0,05	
1,36	19,60		14,52	43,13	1,20	6,34	—	Hungerkoth: Fr. Müller.
1,96	12,65		12,53	55,75	4,12	3,71	—	

Aus diesem spärlichen Vergleichsmaterial[1]) Schlussfolgerungen abzuleiten, ist nur mit grösster Vorsicht gestattet. Die Ausscheidungsverhältnisse im Hungerzustande als Grundlage zu benutzen, wie das sonst bei Erörterung der Stoffwechselverhältnisse vielfach mit vollem Recht üblich ist, erscheint in diesem Falle misslich, weil die Asche des Hungerkothes ja nicht die normalen Abscheidungsproducte der Darmwand darstellt, sondern als eine anomale zu betrachten ist, insofern nämlich als Phosphor in ganz exorbitanter Menge erscheint, Kalk und Magnesia dagegen in Quantitäten, welche weit unter dem Durchschnitt bei jedweder Nahrungszufuhr liegt. Diese abnormen Verhältnisse sind augenscheinlich durch den gesteigerten Zerfall von Knochengewebe und dergleichen bedingt, der dem chronischen Hungerzustand eigenthümlich ist und bekanntlich auch in dem gegenseitigen Mengenverhältniss von Kalk und Magnesium im Hungerharn zum deutlichen Ausdruck kommt. Der Hungerkoth kann also nicht als Basis für die Aufstellung einer

1) Reichlicher vorhanden ist das Material von Analysen des Hundekothes bei verschiedenartiger Ernährung (Rubner, C. Voit, Fr. Müller u. a.). Diese mit zum Vergleich heranzuziehen, nehme ich aber Abstand, weil die Ernährungs- und Resorptionsverhältnisse des Menschen nicht als gleichartig gelten können.



Norm gelten. Im übrigen sind, von den erwähnten Mineralien abgesehen, die Differenzen geringer, als man theoretisch voraussetzen sollte — offenbar weil doch, wie schon oben mehrfach erwähnt, ein grosser Theil, selbst bis zur Hälfte, auch der anorganischen Kothbestandtheile nicht aus den unverdauten Nahrungsresten, sondern von der Darmwand stammt.

Dass die Aschenzusammensetzung des Kothes von der Art der Nahrung abhängig ist, erscheint selbstverständlich. Sie wird von der Quantität und namentlich der Qualität der Kost in viel höherem Maasse beeinflusst, als z. B. der N-Gehalt des Kothes, der doch nur in geringen Grenzen schwankt. Schon der ausserordentlich reichhaltige und mannigfaltige Gehalt der Nahrung an Mineralstoffen bedingt zahlreiche Variationen in der Ausscheidung. Noch mehr als die N-Ausfuhr wird die Aschenausscheidung durch die jeweilige Mischung verschiedener Nahrungsmittel bestimmt und verändert. Aber noch ein zweiter Factor variirt constant die Aschenzusammensetzung des Kothes: die individuell stets in weiten Grenzen schwankende Resorptionsgrösse der Nahrungssalze, und schliesslich noch die beträchtliche, aber stets wechselnde Abscheidung der Salze durch das Darmsecret. Aus diesen Gründen muss die Aschenzusammensetzung des normalen Kothes immer in erheblich grösserem Umfange schwanken, als z. B. die N-Ausfuhr im Koth. Einheitliche Zahlen lassen sich selbst bei derselben Person und derselben Kost nicht zu jeder Zeit erwarten. Keiner Diät kann eine genau feststehende Aschenzusammensetzung entsprechen. Nur so vermag man die theilweis recht grossen Differenzen zu erklären, welche sich zwischen den Analysen der älteren Autoren sowohl unter einander, wie den meinigen gegenüber finden, die auch zum Theil recht beträchtliche Unterschiede aufweisen, obwohl ihnen eine gleichartige, constante Kost zu Grunde liegt.

Nach obiger Tabelle kann man heute nicht mehr von „Durchschnittswerthen der Aschenzusammensetzung bei gemischter Kost“ sprechen, wie es z. B. noch Fr. Müller beim Vergleich der Kothaschen der Hungernden that. Wenn er z. B. darin das Ueberwiegen der Alkalien als charakteristisch bezeichnet, so kann das schon nach den älteren analytischen Zahlen, geschweige denn nach den von mir gefundenen, nicht als zutreffend erachtet werden.

Es ergiebt sich also als Schlussresultat die Möglichkeit ausserordentlicher Schwankungen in der Ausscheidung jedes einzelnen Bestandtheiles der Kothasche, aber doch immer nur innerhalb gewisser Grenzen nach unten wie nach oben. Das scheint mir dadurch bedingt zu sein, dass ein grosser Theil, vielleicht der grösste Theil der Kothasche nicht aus den Nahrungsresten, sondern von der Darmwand stammt. Damit steht die Thatsache in Uebereinstimmung, dass das relative Verhältniss der einzelnen Bestandtheile der Kothasche zu einander im Grossen und Ganzen ein ziemlich regelmässiges ist. Innerhalb einer gewissen Breite der Schwankungen macht sich also auch hier doch eine Gesetzmässigkeit geltend!

Es wird weiteren Forschungen vorbehalten sein, zu ermitteln, in welchem Maasse verschiedene auf ihren Salzgehalt quantitativ genau



analysirte Kostformen einen Einfluss auf die Aschenzusammensetzung des Kothes ausüben. Nur ein Vergleich zwischen dem Aschengehalt der Nahrung und des Kothes wird eine volle Aufklärung darüber zu geben vermögen, einen wie grossen Antheil die Nahrungssalze überhaupt an der Kothasche haben.

III. In dritter Reihe habe ich es mir angelegen sein lassen, eine eine Aschenanalyse menschlichen Spermas zu gewinnen, da eine solche noch nicht vorhanden ist. Zwar hat Slowtzoff[1]) quantitative Bestimmungen einiger Mineralbestandtheile gemacht, aber ohne Angabe der analytischen Methode und der Zahlenbelege. Auf den von diesem Autor gefundenen erstaunlich hohen Kalkgehalt (20 pCt. der Gesammtasche) hat G. v. Bunge[2]) seine Anschauungen über die Nothwendigkeit der grossen Kalkzufuhr in der Nahrung aufgebaut, um die beständige Neubildung aller Gewebe, auch des Spermas, zu ermöglichen. Die Zurückhaltung, die sich Bunge in der Verwerthung dieses analytischen Befundes für seine Theorie auferlegt, erscheint mir sehr berechtigt, nachdem meine Analyse zu einem ganz anderen Ergebniss geführt hat, als diejenigen Slowtzoff's.

Die Gewinnung des Materials war eine recht schwierige. Nach meinen Ermittelungen werden bei einer einzelnen Ejaculation im Durchschnitt nicht mehr als 5 ccm Sperma entleert. Die zur Analyse verwendete Menge war ein Gemisch, das von mehreren jungen, kräftigen Männern stammte; es war vor der Verarbeitung längere Zeit unter Toluol aufbewahrt. Die Trockensubstanz machte 5,3 pCt. des frischen Spermas aus [bei Slowtzoff 9,79 pCt. im Mittel von 4 Bestimmungen in sehr kleinen Portionen][3]), der Aschengehalt 16,6 pCt. der Trockensubstanz (bei Slowtzoff im Mittel 9,39 pCt.).

Sperma-Analyse.

52 ccm; davon 10 ccm direct zur Cl-Bestimmung benutzt. In einer Platinschale eingedampft und mit chlorfreiem Na_2CO_3 geglüht, in HNO_3 aufgenommen, gekocht, filtrirt; Filtrat mit $AgNO_3$ versetzt.

$$AgCl = 0{,}0616 \text{ g}$$
$$Cl = 0{,}0152 \text{ g},$$

das sind 17,2 pCt. Cl (auf Aschengehalt berechnet).

Der Rest (42 ccm) wird in einer gewogenen Platinschale eingedampft und bis zur Constanz bei 115° getrocknet;

in 42 ccm sind 2,2281 g Trockensubstanz.

Die Trockensubstanz wurde geglüht und die Asche gewogen.

In 42 ccm Sperma 0,3725 g Aschengehalt, das sind 16,6 pCt. Asche.

Die Asche wurde in $H_2O + HCl$ gelöst und auf 100 ccm aufgefüllt.

Es wurden 20 ccm zu je einer Bestimmung von S und P, Ca und Mg, K und Na und SiO_2, und 15 ccm zur Bestimmung von Fe angewandt.

1) B. Slowtzoff, Zeitschr. f. physiol. Chem. Bd. 35. 1902.

2) G. v. Bunge, Lehrbuch der Physiologie. Bd. 2. S. 119.

3) Es ist leider nicht angegeben, ob dieselben von einer oder verschiedenen Personen stammen.



Schwefel und Phosphor.

S. 0,3725 g Substanz
0,0860 g $BaSO_4$
3,17 pCt. S.

P. als Phosphorsäure-Ammoniummolybdat gefällt, in NH_3 gelöst und als Magnesiumammoniumphosphat gefällt und als $Mg_2P_2O_7$ gewogen:

0,3725 g Substanz
0,1315 g $Mg_2P_2O_7$
9,828 pCt. P.

Calcium und Magnesium.

Ca. 20 ccm der Lösung werden ammoniakalisch gemacht, dann mit Essigsäure versetzt und mit Ammoniumoxalat das Calciumoxalat gefällt und als CaO gewogen.

0,3725 g Substanz
0,01 g CaO
1,91 pCt. Ca.

Mg. Im Filtrat mit Ammoniak und Dinatriumphosphat das Magnesium als Magnesiumammoniumphosphat gefällt und als $Mg_2P_2O_7$ bestimmt.

0,3725 g Substanz
0,0365 g $Mg_2P_2O_7$
2,14 pCt. Mg.

Kalium, Natrium, Kieselsäure.

20 ccm der Lösung werden mit Baryt und Ammoniumbicarbonat gefällt, und das Filtrat in einer gewogenen Platinschaale eingedampft und geglüht.

0,0935 g KCl + NaCl.

In H_2O gelöst, auf ein kleines Volumen eingeengt und mit $PtCl_4$ in alkoholätherischer Lösung K_2PtCl_6 gefällt; als Pt gewogen.

0,3725 g Substanz
0,0025 g Pt.
0,001 g K
0,269 pCt. K.

Aus der Summe der Chloride und K das Na berechnet:

0,3725 g Substanz
0,0915 g NaCl
0,035 g Na
9,30 pCt. Na.

[Ungelöste Substanz = Kieselsäure.

0,3725 g Substanz
0,0585 g SiO_2
15,7 pCt. SiO_2 [1])].

Eisen.

15 ccm Lösung mit H_2SO_4 2mal eingeengt (zur Entfernung von HCl) und zu Oxydul reducirt.

Hierauf mit $^1/_{10}$ n$KMnO_4$ titrirt. Gebraucht: 2 ccm $KMnO_4$, das entspricht 0,0112 g Fe.

0,3725 g Substanz, also 3,00 pCt. Fe.

---

1) Diese auffällig hohe Zahl des Gehalts an Kieselsäure in der Spermaasche lässt Bedenken gegen die Richtigkeit der Analyse in diesem Punkte aufkommen. Es ist wahrscheinlich, dass hier SiO_2 aus den Glasgefässen gelöst ist.



Ich schliesse hier die von Slowtzoff angegebenen analytischen Zahlen an:

In 100 Theilen Asche			
ClNa . .	29,05	—	—
ClK . .	3,12	—	—
SO_3 . .	11,72	7,65	—
CaO . .	22,40	15,08	—
P_2O_3 . .	28,79	20,55	36,04 pCt.

Diese Zahlen zeigen schon untereinander und theilweise auch zu den von mir gefundenen so erhebliche Differenzen, dass es vorläufig wohl noch nicht zulässig ist, Durchschnittswerthe für die Aschenzusammensetzung des menschlichen Spermas aufzustellen. Es bedarf dazu noch weiterer Analysen an einem grösseren Material. Wahrscheinlich kommen aber auch hier nicht unwesentliche individuelle Abweichungen vor.

III.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Breslau. —
Director: Geh.-Rath Prof. Dr. **Filehne.**

Pharmakologische Studien über einige Pyrazolonderivate.

Von

Dr. **Joh. Biberfeld,**
Privatdocent und Institutsassistent.

Die grosse praktische Wichtigkeit, die das Antipyrin und das Pyramidon gewonnen haben, einerseits, und andrerseits die unerwünschten Nebenwirkungen dieser Substanzen in vereinzelten Fällen, lassen es begreiflich und wünschenswerth erscheinen, dass immer wieder Versuche gemacht werden, zu solchen Pyrazolonderivaten zu gelangen, die zwar die gleichen therapeutischen Vorzüge besitzen, von denen aber die Nebenwirkungen nicht zu befürchten sind. Nun sind allerdings schon beim Antipyrin derartige Nebenwirkungen nur in einer im Vergleich zu der übergrossen Verwendung geringen Zahl beobachtet, und noch viel weniger solcher Fälle sind von dem ja ebenfalls in ausserordentlich weitem Umfange gebrauchten Pyramidon bekannt gegeben worden. Meist sind es überdies Begleiterscheinungen, wie starke Schweissausbrüche und ähnliches, von denen ein wirksames Antipyreticum, wie man mit Sicherheit voraussagen kann, nie ganz und bei allen Individuen frei sein wird. Trotzdem ist das Streben nach Ersatzmitteln, die noch Besseres leisten, an sich natürlich und berechtigt, nur wird man von vornherein Mitteln, die nach dem bekannten Schema chemisch dargestellt sind, wie Tolypyrin u. dergl.[1]), mit Misstrauen begegnen müssen. Und auch Derivate, die vermöge ihrer Constitution wirklich neue Gesichtspunkte bieten, werden wir nur für die Erprobung am Menschen in Betracht ziehen können, wenn sie sich im Thierexperiment nicht nur als

1) Liebreich, Therap. Monatshefte. 1893. S. 180. — Kobert (Beiträge zur Kenntniss einiger Pyrazolonderivate, Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 62. S. 11 des Sept.-Abdr.) führt gegen die Allgemeingiltigkeit dieser Anschauung an, dass Codeïn so wesentlich verschieden vom Morphin sei, trotzdem es ebenfalls nur eine Methylgruppe mehr habe. Doch dürfte nicht zu vergessen sein, dass hier die Methylgruppe das Phenolhydroxyl des Morphins cachirt, von dem wir als sicher annehmen können, dass es für die physiologische Wirkung eine wesentliche Bedeutung besitzt. Eine solche Esterbildung ist wohl nicht ohne Weiteres in Parallele zu setzen mit der Einführung einer Methylgruppe am Benzolring.



weniger giftig, sondern und vor Allem auch als besser oder zum mindesten als ebenso wirksam wie Pyramidon bezw. Antipyrin erwiesen haben. Diese Prüfung der therapeutischen Wirksamkeit im Thierexperiment ist allerdings nur in einer Richtung direct möglich, nämlich hinsichtlich der Beeinflussung experimentell erzeugten Fiebers, während die praktisch vielleicht noch wichtigere allgemein narkotische, antineuralgische Eigenschaft sich einer experimentellen quantitativen Bestimmung entzieht[1]). Doch ist dies kein wesentlicher Fehler, da die Erfahrung gelehrt hat, dass sowohl bei den Pyrazolon-, als auch bei den Anilinderivaten (Acetanilid, Phenacetin etc.) die analgesirende und die antipyretische Wirkung stets zusammen und in ungefähr gleichbleibender Relation vorkommen; von einem chemisch den genannten Gruppen angehörenden Präparate kann man erwarten, dass es gut schmerzstillend wirken wird, wenn es in entsprechender Menge die Fiebertemperatur genügend herabsetzt[2]).

In den letzten Jahren habe ich eine Anzahl von Pyrazolonderivaten untersucht, die in dem unter Leitung des Herrn Prof. W. Roser stehenden wissenschaftlichen Laboratorium der Höchster Farbwerke von Dr. F. Stolz dargestellt worden sind, und will im Folgenden hierüber berichten, da sich einige für die Beziehung zwischen Constitution und Wirkung interessante Punkte herausgestellt haben. — Da alle Präparate im Vergleich zu Antipyrin und Pyramidon untersucht wurden, seien hier die für diese geltenden wirksamen und toxischen Dosen angeführt: Vom Antipyrin erniedrigen an Kaninchen 0,3—0,5 g per os (subcutan etwas weniger) deutlich die Fiebertemperatur. Toxisch ist es, nach Filehne[3]), zu 1 g subcutan für mittelgrosse Kaninchen, also etwa 0,5 g pro Kilogramm Körpergewicht; dosis letalis etwa bei 1,5 g. Für Hunde ist Antipyrin noch weniger giftig; wie Kobert (l. c. S. 29) anführt, haben Crolas und Hugounenq nach Einzelgaben von selbst 20 g keine wesentlichen Störungen gesehen (?). Für Pyramidon fand Filehne bei Kaninchen schon 0,05 subcutan wirksam; toxisch ist nach ihm 0,5 g, sicher tödtlich 0,75 g subcutan. Für Hunde fand er 0,1 antipyretisch wirksam, die toxische Dosis hat er für diese Thiere nicht mitgetheilt. Nach meinen Versuchen liegt die dosis letalis etwa bei 0,3 subcutan pro Kilogramm. (Kobert, l. c. S. 38, giebt 0,4 pro Kilogramm oder etwas weniger als tödtliche Dosis an.) — Zur Erzeugung des „Fiebers“ spritzte ich meist den Versuchsthieren (Kaninchen) sterilisirtes Heuinfus (5—10 ccm) ein. In einzelnen Fällen benutzte ich auch die nach dem Aronsohn-Sachs'schen Gehirnstich eintretende Temperaturerhöhung.

Unter den in Betracht kommenden Substituirungen am Antipyrinmolekül nimmt, wie das Beispiel des Pyramidons gezeigt hat, die Ein-

1) Einen ziemlich guten Anhalt hierfür giebt die Bestimmung der beim Frosch eben noch Stupor, resp. Krämpfe erzeugenden Dosis.

2) Für die Auffassung von S. Fränkel (Arzneimittelsynthese, II. Aufl. S. 286), dass die antineuralgische Wirkung einem anderen Atomcomplexe als die antipyretische zukommt, liegt kein genügender Grund vor.

3) Zeitschr. f. klin. Medicin. Bd. 32. H. 5 u. 6.



führung der Amidogruppe, den davon s. Z. von Filehne gehegten Erwartungen entsprechend, eine bevorzugte Stellung ein. Filehne hob schon hervor, dass das Pyramidon insofern den Substituirungsbestrebungen einen gewissen Abschluss gebe, als in ihm das letzte am Pyrazolonringe[1]) des Antipyrins noch freie H-Atom besetzt ist. Es war nun interessant zu sehen, wie sich Körper verhielten, in denen die (eventuell alkylirte, resp. acetylirte) Amidogruppe am Benzolring eingefügt worden war. Von solchen habe ich folgende untersucht:

In m-Stellung amidirte Körper, also solche von der Constitution: $C_5H_7N_2OC_6H_4NH_2$ (1:3), resp. $C_5H_7N_2OC_6H_4NH \cdot COCH_3$ (1:3), m-Amidoantipyrin und m-Acetylamidoantipyrin.

Von dem einfachen m-Amidoantipyrin stand mir nur eine geringe Menge zur Verfügung, sodass ich nur wenige Versuche vornehmen konnte; in diesen zeigte sich das Präparat als so gut wie unwirksam. Folgenden Versuch führe ich als Beispiel an:

Kaninchen, am Tage vorher mit Heuinfus inficirt, hat 10 Uhr 50 Min. eine Rectumtemperatur von 39,7°, erhält dann nochmals 5,0 Heuinfus.

Uhr	Min.	Temp.		Uhr	Min.	Temp.	
11	25	39,4 Grad		4	55	41,0 Grad	1,0 per os
12	—	40,1 "	0,3 per os	5	25	40,5 "	
12	50	40,4 "		5	55	40,6 "	
2	10	40,5 "		6	30	40,9 "	
3	05	40,6 "	0,5 per os	7	—	41,1 "	
4	05	40,6 "					

Von der Acetylverbindung hatte ich eine grössere Menge. Ihre Giftigkeit ist, wie ich in Uebereinstimmung mit Kobert[2]) (l. c. S. 41) fand, sehr gering. Trotzdem habe ich — meine Versuche liegen zeitlich vor denen Kobert's — von der Empfehlung einer klinischen Erprobung abgesehen, da es antipyretisch in sieben angestellten Versuchen nur sehr wenig wirkte; z. B.:

Kaninchen, Tags vorher Heuinfus.

Uhr	Min.	Temp.	
8	—	40,0 Grad	nochmals 5 pCt. Heuinfus
8	45	40,4 "	
9	20	40,6 "	
10	—	40,7 "	1,5 per os
10	55	40,5 "	
11	20	40,4 "	
12	25	40,5 "	
12	55	40,5 "	
1	55	40,6 "	
2	30	40,5 "	
3	10	40,6 "	
3	55	40,7 "	
4	30	40,7 "	

1) Merkwürdigerweise wird Pyramidon von S. Fränkel (Arzneimittelsynthese, II. Aufl., S. 220) als „Anilin und Antipyrin zugleich" bezeichnet.

2) An der betreffenden Stelle ist bei Kobert von der ortho-Verbindung die Rede; dies ist jedoch in dem Separatabdruck, den Herr Prof. Kobert an meinen Chef, Herrn Geh. Rat Filehne, schickte, handschriftlich in meta corrigirt.



Wenn wir somit sehen, dass diese Präparate ihren pharmakodynamischen Effect entweder ganz verloren haben oder aber jedenfalls darin weit hinter dem nicht amidirten Körper (Antipyrin) zurückstehen, so bleibt, da die Amidirung an sich sonst stets die antipyretische Wirksamkeit erhöht, zur Erklärung kaum eine andere Annahme übrig als, dass die Amidirung durch Aenderung physikalischer Eigenschaften (wie Lipoidlöslichkeit und ähnliches) dem Körper die Möglichkeit genommen hat sich in der für eine Wirkung erforderlichen Weise an das Protoplasma der betreffenden Zellen anzulagern. Und natürlich ist dies auch dann der Grund der geringen Giftigkeit. — Weiterhin spricht mein Befund auch dafür, dass das Antipyrin durch sein Gesammtmolekül wirkt, nicht nach Aufspaltung in die beiden Ringe[1]). Denn hätte der Organismus die Fähigkeit, eine solche Spaltung in einem einigermaassen erheblichen Umfange zu leisten, so müsste ja hier Anilin resp. Acetanilid entstehen, und diese würden sicherlich die Temperatur herabsetzen.

Eine grössere Bedeutung konnte man von vorneherein für die in p-Stellung amidirten Derivate erwarten, da diese bei fast allen Benzolabkömmlingen den entsprechenden m-Verbindungen an physiologischer Wirkung überlegen sind. Und das war auch bei unseren Verbindungen meist zutreffend, jedoch nicht in allen Fällen.

Das p. Dimethylamidoantipyrin (1 p. dimethylamidophenyl 2. 3. dimethyl 5 pyrazolon) ist ein weisses Pulver vom Smp. 136—137°, in Wasser leicht löslich; die wässrige Lösung wird durch $FeCl_3$ roth gefärbt; mit salpetriger Säure entsteht grünes p. Dimethylamido 4 nitrosoantipyrin. Es beeinflusst die Wärmeregulation sehr energisch, ungefähr ebenso wie Pyramidon[2]), z. B.:

Kaninchen. 1900 g.

7 Uhr	40 Min.	Temp.	39,1 Grad	5,0 Heuinfus	1 Uhr	55 Min.	Temp.	39,1 Grad
9 „	15 „	„	41,3 „	0,2 per os	2 „	30 „	„	38,8 „
10 „	10 „	„	41,0 „		3 „	10 „	„	39,6 „
10 „	55 „	„	39,8 „		4 „	15 „	„	40,1 „
11 „	30 „	„	39,6 „		5 „	— „	„	40,3 „
12 „	10 „	„	39,6 „		5 „	50 „	„	40,3 „
12 „	50 „	„	39,5 „		6 „	20 „	„	40,3 „

Hund 5500 g erhält in Zwischenräumen von 3—4 Tagen 0,25, 0,5 und 0,75 subcutan; ausser Stupor und Erbrechen nichts Besonderes. Auf die Dosis von 1,0 geht er innerhalb von 24 Stunden ein. Die Giftigkeit ist demnach etwas grösser als die des Pyramidons (dosis letal. für Hunde ca. 0,2 pro Kilogramm). Von einer therapeutischen Erprobung habe ich daher trotz der kräftigen, dabei langsam einsetzenden und

1) Hierfür ist auch anzuführen, dass die im Harne isolirten Stoffwechselproducte des Antipyrins und des Pyramidons (Antipyrilharnstoff etc. und Rubazonsäure) beide Ringe enthalten. Allerdings wäre es immerhin noch möglich, wenn auch nicht eben wahrscheinlich, dass gerade der nicht wiedergefundene Theil der eingeführten Menge gespalten und dadurch wirksam gewesen sei.

2) Auch Filehne, l. c. hat den Körper bereits bei flüchtiger Untersuchung als sehr wirksam befunden.

ebenso verklingenden Wirkung Abstand genommen. — Bemerkenswerth war, dass bei den toxischen Dosen sowohl Kaninchen als Hunde nicht die für Pyramidon typischen Krampferscheinungen darboten; das einzige Symptom, das daran erinnerte, war ein kurzdauernder Trismus bei Kaninchen; sonst sah ich nur Lähmungserscheinungen.

Ganz wirkungslos fand ich das Acetylderivat (1 p. Acetylamidophenyl 2.3 dimethyl. 5 pyrazolon; weisses Pulver vom Smp. 221°, in Wassser ziemlich leicht löslich; $FeCl_3$ färbt die Lösung roth, HNO_2 grün durch Bildung von p. Acetylamido 4 nitrosoantipyrin). Bei einem spontan fiebernden Kaninchen (wie die Section erwies, hatte es eine ausgedehnte Eiterung des Unterhautzellgewebes) erhielt ich folgenden Versuchsverlauf:

Uhr	Min.	Temp.		Uhr	Min.	Temp.
8 Uhr	— Min.	Temp. 40,3 Grad	1,5 per os	2 Uhr	— Min.	Temp. 40,7 Grad
10 „	— „	„ 40,5 „		3 „	— „	„ 40,9 „
10 „	45 „	„ 40,7 „		4 „	10 „	„ 40,6 „
11 „	30 „	„ 40,8 „		6 „	— „	„ 40,7 „
12 „	45 „	„ 40,8 „				

Wie tiefgreifend die Amidirung unter Umständen die physiologische Wirkung ändert, lehrt uns das Präparat, in dem eine Dimethylamidogruppe in Stellung (4) am Pyrazolon- und eine zweite solche Gruppe in p-Stellung am Benzolring vorhanden ist (1 p. Dimethylamidophenyl 2.3 dimethyl 4 dimethylamido 5 pyrazolon; leicht löslich in Wasser, die wässrige Lösung wird durch $FeCl_3$ und HNO_2 violett gefärbt; Smp. 126—127°), also ein p. Dimethylamidopyramidon. Die Giftigkeit dieser Substanz übersteigt die des Pyramidons bei Hunden und Kaninchen um ein Vielfaches (ca. 0,04 pro kg bei Hunden und 0,02 pro kg bei Kaninchen sind schon tödtlich). Die antipyretische Wirkung ist selbst nach Dosen, die den toxischen sehr nahe kommen, relativ gering;

Kaninchen 1900:

Uhr	Min.	Temp.		Uhr	Min.	Temp.
9 Uhr	15 Min.	Temp. 39,3 Grad	5,0 Heuinfus	2 Uhr	-- Min.	Temp. 40,0 Grad
10 „	30 „	„ 40,2 „	0,005 subcutan	3 „	10 „	„ 39,5 „
11 „	15 „	„ 40,0 „		4 „	— „	„ 39,4 „
11 „	55 „	„ 40,3 „		5 „	— „	„ 40,0 „
12 „	36 „	„ 40,8 „	0,02 subcutan	6 „	— „	„ 40,4 „

Nach letalen Dosen erfolgte der Tod unter Krämpfen, ähnlich denen nach Pyramidon; die beim p. Dimethylamidoantipyrin so ausgesprochenen Lähmungserscheinungen traten hier nicht hervor.

Nach dem Ergebniss dieser Versuche hat das Bestreben, durch Amidirung am Benzol dem Pyramidon gleichwerthige oder überlegene Präparate zu erzielen, bisher keinen nennenswerthen Erfolg gehabt.

Das letzte freie H-Atom am Pyrazolonringe des Antipyrins, das im Pyramidon durch die Dimethylamidogruppe ersetzt ist, lässt sich auch durch Alkyle substituiren, und mit deren Hilfe ist es wiederum möglich weitere Atomgruppen anzugliedern.

Das einfachste dieser Präparate ist das [4] Methylantipyrin (1 Phenyl 2.3.4 trimethyl 5 pyrazolon; weisses Pulver, Smp. 82°,



leicht löslich in Wasser, durch Eisenchlorid roth gefärbt). Es wirkt antipyretisch etwas besser als Antipyrin:

Kaninchen 1600:

11 Uhr 30 Min.	Temp. 39,0 Grad	10,0 Heuinfus subcut.	3 Uhr 15 Min.	Temp. 38,2 Grad
12 „ 30 „	„ 39,3 „		4 „ 30 „	„ 38,5 „
1 „ 35 „	„ 40,4 „	0,2 subcutan	5 „ 10 „	„ 38,8 „
2 „ 30 „	„ 39,1 „		6 „ — „	„ 38,8 „

aber auch seine Giftigkeit ist grösser:

Kaninchen 1500 g erhält 1,0 subcutan, nach 20 Minuten Ausbruch von Krämpfen, nach 30 Minuten †.

Das Präparat wurde daher als ungeeignet zur Erprobung am Menschen angesehen.

Ersetzt man in [4] ein H des dort substituirten Methyls durch die Dimethylamidogruppe, so erhält man den Körper 1 Phenyl 2.3 dimethyl 4 diäthylamidomethyl 5 pyrazolon; in Wasser leicht mit alkalischer Reaction löslich, fällt aus einer Lösung von Eisenchlorid $Fe(OH)_3$, giebt mit HNO_2 keine Reaction; Smp. 73°. Seiner Constitution nach kann also der Körper gewissermaassen als ein höheres Homologe des Pyramidons aufgefasst werden. Seine Wirkung ist schwächer:

Kaninchen: 9 Uhr 35 Min. Temp. 40,0 Grad (gebrauchtes Thier) erhält 10,0 Heuinfus

Zeit	Temp.	
10 „ 30 „	„ 39,0 „	
12 „ 10 „	„ 41,1 „	0,2 subcutan
1 „ 50 „	„ 40,8 „	
2 „ 40 „	„ 40,7 „	
4 „ 20 „	„ 41,0 „	

Um 6 Uhr 25 Min. typischer Pyramidonkrampf, der ca. 1 Min. dauert;

6 Uhr 30 Min. Temp. 41,0 Grad. Am nächsten Tage

Zeit	Temp.	
10 „ 55 „	„ 40,4 „	5,0 Heuinfus
11 „ 50 „	„ 40,0 „	
12 „ 50 „	„ 40,0 „	
2 „ 20 „	„ 40,7 „	
4 „ — „	„ 40,7 „	0,5 subcutan
5 „ — „	„ 40,6 „	
6 „ — „	„ 40,5 „	
7 „ — „	„ 40,4 „	

Während bei diesem in [4] substituirten Präparate die Giftigkeit, wie ich feststellte, nicht so gross war wie die des Pyramidons, ist sie manchmal höher, wenn die Amidirung in (3) erfolgt. Der Körper 1 Phenyl 2.4 dimethyl 3 dimethylamidomethyl 5 pyrazolon (Smp. 86—88°, in Wasser leicht mit alkalischer Reaction löslich; fällt aus einer Lösung von Eisenchlorid $Fe(OH)_3$ aus, giebt mit HNO_2 keine Reaction) tödtete mittelgrosse Kaninchen schon in Dosen von 0,2—0,3 subcutan unter Streckkrämpfen. In den in Folge dessen allein möglichen kleinen Dosen war er antipyretisch wenig wirksam. Dagegen war wieder eigenthümlicherweise das Präparat 1 Phenyl 2.4 dimethyl 3 diäthylaminomethyl 5 pyrazolon in Form des salzsauren Salzes weniger giftig als Pyramidon. Es ist ein weisses Pulver, in Wasser sehr leicht löslich; die Base fällt aus Eisenchloridlösung $Fe(OH)_3$ aus und giebt



mit HNO_2 keine Färbung. Seine Fieber mindernde Eigenschaft ist ebenfalls geringer als die des Pyramidons, aber etwas besser als die des Antipyrins:

Kaninchen:

Uhr	Min.		Temp.	Grad		Uhr	Min.		Temp.	Grad
7 Uhr	30 Min.	Temp.	38,7	Grad	5,0 Heuinfus	12 Uhr	— Min.	Temp.	39,3	Grad
9 „	— „	„	40,7	„	0,2 subutan	2 „	05 „	„	39,9	„
9 „	50 „	„	40,0	„		3 „	— „	„	40,3	„
10 „	20 „	„	39,7	„		3 „	30 „	„	40,4	„
11 „	15 „	„	39,6	„		4 „	— „	„	40,7	„

0,1 subcutan war nicht mehr wirksam.

Kaninchen 1700 1,0 subcutan; sehr heftige Krämpfe; nach 1 Stunde wieder normal.

Kaninchen 1900 1,5 subcutan. Nach 30 Minuten †. Das Präparat steht demnach sowohl in Beziehung auf Wirkung als auf Toxicität zwischen Antipyrin und Pyramidon.

Verwendet man die (in kaltem Wasser mässig lösliche) Base an Stelle des salzsauren Salzes, so erzielt man mit Dosen von 0,5—0,75 per os noch keinen erheblichen Effect.

Ferner habe ich das in [3] hydroxylirte Methylantipyrin, also 1 Phenyl 2.4 dimethyl 3 methylol 5 pyrazolon und einige seiner Ester untersucht. Dieses ist ein weisses Pulver vom Smp. 173°, schwer löslich in kaltem, leichter in heissem Wasser, sowie in verdünnten Säuren. Die wässrige alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid roth gefärbt; mit salpetriger Säure giebt sie keine Reaction. Der nicht veresterte Alkohol wirkt weniger energisch und nicht so andauernd wie Antipyrin:

Kaninchen, gebrauchtes Thier, erhält 0,5 per os:

Uhr	Min.		Temp.	Grad	Uhr	Min.		Temp.	Grad
10 Uhr	15 Min.	Temp.	40,0	Grad	3 Uhr	30 Min.	Temp.	39,6	Grad
11 „	45 „	„	38,3	„	4 „	15 „	„	40,0	„
1 „	— „	„	38,8	„	6 „	— „	„	40,2	„
2 „	30 „	„	39,6	„					

Noch schlechter wirkte manchmal der Benzoylester (1 Phenyl 2.4 dimethyl 3 benzoylmethylol 5 pyrozalon; weisses Pulver vom Smp. 118°, sehr schwer löslich in Wasser, leichter in Alkohol, auch in verdünnten Säuren; die alkoholische Lösung wird durch $FeCl_3$ roth gefärbt):

Kaninchen:

Uhr	Min.		Temp.	Grad		Uhr	Min.		Temp.	Grad
11 Uhr	50 Min.	Temp.	39,7	Grad	(inficirtes Thier)	3 Uhr	30 Min.	Temp.	39,8	Grad
12 „	15 „	„	—	„	0,5 per os	4 „	30 „	„	39,9	„
1 „	25 „	„	39,6	„		5 „	30 „	„	40,2	„
2 „	30 „	„	39,4	„						

Ebenso wenig brauchbar war meist der Salicylester (Smp. 131°, kaum löslich in Wasser, löslich in verdünnten Säuren und in verdünnter Natronlauge; die Lösung in verdünntem Alkohol wird durch Eisenchlorid violett gefärbt), wie folgendes Beispiel zeigt:



Kaninchen, Tags vorher Temperaturstich.

9 Uhr 50 Min. Temp. 41,2 Grad		1 Uhr 55 Min. Temp. 40,6 Grad
10 „ 20 „ „ 41,2 „	2,0 per os	2 „ 30 „ „ 40,8 „
11 „ — „ „ 40,8 „		3 „ 30 „ „ 40,9 „
11 „ 45 „ „ 40,8 „		4 „ — „ „ 41,0 „
12 „ 45 „ „ 40,6 „		

Auch der Acetylsalicylsäureester (Smp. 93—94°, unlöslich in Wasser, ziemlich leicht löslich in Alkohol; die alkoholische Lösung färbt sich mit Eisenchlorid roth) ist fast unwirksam.

Kaninchen, Tags vorher Temperaturstich.

7 Uhr 30 Min. Temp. 40,3 Grad		2 Uhr 30 Min. Temp. 39,9 Grad
8 „ 10 „ „ 40,3 „		3 „ 20 „ „ 40,2 „
9 „ 35 „ „ 40,9 „	1,5 per os	4 „ — „ „ 40,3 „
10 „ 20 „ „ 40,7 „		5 „ — „ „ 40,4 „
11 „ — „ „ 40,4 „		5 „ 30 „ „ 40,4 „
12 „ 30 „ „ 40,3 „		6 „ 20 „ „ 40,5 „
1 „ 45 „ „ 40,0 „		

An der geringen Wirkung dieser Ester[1]) ändert auch die Einführung einer Amidogruppe am Benzolringe nichts; der Körper 1 Phenyl 2. 4 dimethyl 3 p. amidobenzoyl methylol 5 pyrazolon (Smp. 189°, sehr schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und verdünnten Säuren; die alkoholische Lösung wird durch Eisenchlorid roth gefärbt; die salzsaure Lösung wird durch HNO_2 diazotirt) war ganz ohne Einfluss auf die Fiebertemperatur.

Kaninchen 1900, gebrauchtes Thier.

7 Uhr 45 Min. Temp. 40,1 Grad	Heuinfus.	10 Uhr 55 Min. Temp. 41,4 Grad
8 „ 20 „ „ 40,0 „		11 „ 25 „ „ 41,2 „
8 „ 55 „ „ 41,0 „		12 „ 05 „ „ 41,1 „
9 „ 30 „ „ 41,2 „	1,0 per os	2 „ 30 „ „ 41,4 „
10 „ 20 „ „ 41,6 „		3 „ 55 „ „ 42,0 „

Theoretisch von Interesse sind mehrere von mir untersuchte Isomere des Antipyrins und des Pyramidons, also Substanzen, die sich von diesen nur dadurch unterscheiden, dass einzelne Atome, bezw. Atomcomplexe ihre Stellung zu einander gewechselt haben. — Von ihnen erwähne ich zuerst den Körper 1 Phenyl 2. 4 dimethyl 5 pyrazolon (Smp. 125°; in Wasser schwerer löslich als Antipyrin, in kaltem leichter als in warmem. Die wässerige Lösung giebt mit HNO_2 keine Reaction, mit Eisenchloryd färbt sie sich roth; durch Pikrinsäure und Ferrocyanwasserstoffsäure wird die Substanz gefällt). Die antipyretische Wirkung war inconstant, wie die folgenden zwei Versuche darthun:

Kaninchen, gebrauchtes Thier,
erhält 5,0 Heuinfus.:

10 Uhr 20 Min. Temp. 39,8 Grad	1 Uhr — Min. Temp. 41,2 Grad
11 „ 15 „ „ 39,5 „	

1) In einzelnen Fällen war eine Wirkung zu constatiren; hier war wohl der betreffende Ester im Darm gespalten worden. Woran das wechselnde Verhalten lag, habe ich nicht feststellen können.



erhält 0,5 subcutan:

2 Uhr 20 Min.	Temp. 40,9 Grad	4 Uhr 30 Min.	Temp. 41,0 Grad
2 „ 50 „	„ 40,8 „	5 „ 30 „	„ 40,0 „
3 „ 25 „	„ 40,5 „		

dagegen Kaninchen, gebrauchtes Thier:

11 Uhr 50 Min.	Temp. 41,3 Grad		3 Uhr 50 Min.	Temp. 39,9 Grad
12 „ 35 „	„ 41,2 „		4 „ 55 „	„ 39,7 „
1 „ 30 „	„ 41,2 „	0,5 subcutan	5 „ 40 „	„ 39,6 „
2 „ 35 „	„ 40.3 „		7 „ 15 „	„ 39,2 „
3 „ 10 „	„ 40,6 „			

Zur Verwendung am Menschen eignet sich das Präparat jedenfalls nicht.

Als dem Antipyrin ungefähr gleichwerthig fand ich den Körper 1. 2 Dimethyl 3 phenyl 5 pyrazolon (von Kobert als Isoantipyrin bezeichnet):

Kaninchen:

7 Uhr 30 Min.	Temp. 39,3 Grad	5,0 Heuinfus.	12 Uhr — Min.	Temp. 39,0 Grad
8 „ 45 „	„ 39,3 „		2 „ — „	„ 39,1 „
9 „ 30 „	„ 39,3 „		3 „ — „	„ 39,2 „
10 „ 35 „	„ 40,6 „	0,3 subcutan	4 „ — „	„ 39,2 „
11 „ 25 „	„ 39,1 „		5 „ — „	„ 39,1 „

Da ich nur eine kleinere Menge zur Verfügung hatte, konnte ich die Giftigkeit nicht bestimmen. Nach Kobert (l. c. S. 33) entspricht sie der des Antipyrins. — Das Präparat besitzt demnach keine Vorzüge vor Antipyrin.

Auch das Isomere des Pyramidons, über das Kobert berichtet, 1 Phenyl 2. 5 dimethyl 4 dimethylamido 3 pyrazolon habe ich bereits im Jahre 1904 untersucht und, wie ich vorweg nehmen will, im Gegensatze zu ihm, als nicht zur klinischen Prüfung geeignet angesehen.

Uebereinstimmend mit Kobert (l. c. S. 39) habe ich gefunden, dass es erheblich weniger giftig als Pyramidon ist: die Dosis letalis für Kaninchen liegt erst bei ca. 1 g pro kg subcutan. Dafür bleibt aber auch seine antipyretische Wirkung erheblich hinter der des Pyramidons zurück. Denn während von diesem, wie angeführt, 0,05—0,1 bereits energisch die Fiebertemperatur herabsetzen, bedarf es hierzu von der isomeren Verbindung viel grösserer Gaben; z. B.:

Kaninchen:

8 Uhr — Min.	Temp. 39,4 Grad	5,0 Heuinfus.	11 Uhr 45 Min.	Temp. 39,7 Grad
8 „ 45 „	„ 39,6 „		12 „ 15 „	„ 39,9 „
9 „ 45 „	„ 40,7 „	0,15 subcutan	1 „ — „	„ 40,2 „
10 „ 40 „	„ 40,0 „		2 „ — „	„ 40,4 „
11 „ 15 „	„ 39,5 „		3 „ — „	„ 40,5 „

Also ein nur mässiger und schnell wieder vergehender Temperaturabfall nach 0,15. — Ebenso:

Kaninchen:

8 Uhr	— Min.	Temp. 39,0 Grad	5,0 Heuinfus.	3 Uhr	— Min.	Temp. 39,8 Grad	
9 „	— „	„ 40,2 „		3 „	45 „	„ 39,7 „	
10 „	— „	„ 40.5 „		4 „	20 „	„ 39,6 „	
10 „	45 „	„ 40,9 „	0,2 subcutan	5 „	— „	„ 39.9 „	
12 „	15 „	„ 40,1 „		5 „	40 „	„ 40,2 „	
2 „	— „	„ 39,8 „		6 „	15 „	„ 40,4 „	

0,2 Pyramidon würden eine Temperaturerniedrigung von ca. 2,5 bis 3,0° hervorgebracht haben.

Wenn nun auch die Verbindung im Vergleiche mit Antipyrin Vorzüge besitzt, so trifft dies dem Pyramidon gegenüber nicht zu. Ihre geringere „therapeutische“ Wirksamkeit würde es aller Wahrscheinlichkeit nach erforderlich machen beim Menschen erheblich grössere Dosen zu verabreichen, und damit wäre einer der wesentlichen Vortheile, den uns die Benutzung des Pyramidons gewährt, zu nichte gemacht. Die geringere Giftigkeit würde dafür kaum Ersatz gewähren, zumal thatsächlich die im Thierexperiment relativ grosse Toxicität des Pyramidons sicherlich nicht für den Menschen gilt. Denn trotz der überaus grossen Zahl von Fällen, in denen es verwendet worden ist, sind doch wirkliche Intoxicationen kaum zur Kenntniss gelangt. Die geringere Giftigkeit eines isomeren Präparates vermag daher nicht die schlechtere Wirkung auszugleichen, und deshalb hielt ich es für aussichtslos, Versuche damit an Kranken anstellen zu lassen.

Ferner habe ich einige höhere Homologe des Pyramidons untersucht. Der einfachste Körper dieser Reihe war das Diaethylamidoantipyrin (1 Phenyl 2. 3 dimethyl 4 diaethylamido 5 pyrazolon; weisses Pulver, mässig löslich in kaltem Wasser, schwerer in warmem; in fast allen organischen Lösungsmitteln leicht löslich, ebenso in verdünnter Säure; die wässerige Lösung wird durch salpetrige Säure nicht gefärbt; mit Eisenchlorid entsteht eine bald verschwindende Dunkelfärbung). Der Constitution entsprechend ist das Präparat ungefähr ebenso wirksam wie das Pyramidon. In einigen Fällen war die Wirkung nicht so ausgesprochen; eine Verstärkung, wie sie als Folge der Ersetzung von Methyl durch Aethyl beispielsweise beim Dionin im Verhältniss zu Codein meist deutlich zu constatiren ist, trat bei unserem Körper niemals ein. Von dem Versuch einer Einführung in die Therapie konnte man sich daher nichts versprechen.

Wird in der eben besprochenen Verbindung das Methyl in Stellung [2] durch Aethyl ersetzt, so erhält man ein Präparat von der Zusammensetzung 1 Phenyl 2 Aethyl 3 Methyl 4 diaethylamino 5 pyrazolon (weisses Pulver, in Wasser schwerer löslich als das vorhergehende Präparat; Smp. 96°). Da es relativ schlecht löslich ist, habe ich es ausschliesslich per os gegeben. Bei dieser Darreichungsweise war es zum Theil gut wirksam, manchmal aber versagte es fast ganz. Weil es überdies ziemlich giftig war (1,5 g per os tödtete ein mittelgrosses Kaninchen), musste es als praktisch unbrauchbar angesehen werden.

Eine von den bisher besprochenen Körpern chemisch principiell verschiedene Reihe stellen die von mir untersuchten Derivate des Iminopyrins dar. Iminopyrin wird durch Einwirkung von Ammoniak auf Antipyrinchlorid erhalten[1]) und kann durch das Formelbild

```
         N C6H5
HN:C  /    \  N.CH3
   HC |====| C.CH3
```

dargestellt werden, d. h. es ist ein Antipyrin, in dem das in Stellung [5] befindliche Sauerstoffatom durch den zweiwerthigen Rest = NH ersetzt ist (1 Phenyl 2. 3 dimethyl 5 iminopyrin). Die einfachste dieser Verbindungen war das Benzoyliminopyrin (1 Phenyl 2. 3 dimethyl 5 benzoyliminopyrin), von der ich das salzsaure Salz zur Verfügung hatte. Wie F. Stolz[2]) nachgewiesen hat, erfolgt die Salzbildung bei dem Iminopyrin nicht wie beispielsweise bei den Alkaloiden und auch beim Pyramidon durch Addition des Säuremoleküls an die basische Gruppe, sondern in folgender Weise: Durch Einwirkung von z. B. HCl geht die Formel

```
          N C6H5
HN=C  /    \  N.CH3 + HCl
   HC |====| C.CH3
```

über in die Formel

```
           N C6H5
                    / Cl
H2N—C  /    \  N.<
                    \ CH3
    HC |____| C.CH3;
```

und dasselbe gilt natürlich auch für die Derivate des Iminopyrins. Wie man sieht wird der Stickstoff in Stellung [2] fünfwerthig und der Körper ist als das Salz einer Ammoniumbase anzusehen. Das salzsaure Benzoyliminopyrin wird demnach repräsentirt durch die Formel

```
                  N C6H5
      H  \                 / Cl
          > N—C  /    \  N<
 C6H5CO  /                 \ CH3
            HC |____| C.CH3
```

(die Base schmilzt bei 176°; das Chlorhydrat ist in Wasser ziemlich leicht löslich; Pikrinsäure fällt die Lösung).

Das Präparat erwies sich als recht giftig: 0,35 subcutan und 1,0 per os tödteten mittelgrosse Kaninchen unter Krämpfen[3]), die antipyretische Wirkung war unerheblich:

---

1) F. Stolz, Ber. d. d. chem. Ges. Bd. 36. S. 380.

2) l. c.

3) Im Anfange der Vergiftung und bei kleineren Dosen trat deutlich eine betäubende Wirkung hervor; dies spricht gegen die Auffassung von S. Fränkel (l. cit. S. 268), dass die antineuralgische Wirkung des Antipyrins an die CO-



Kaninchen:

9 Uhr 15 Min.	Temp.	39,0 Grad	Inject. v. Heuinfus.	10 Uhr 55 Min.	Temp.	40,0 Grad
9 „ 40 „	„	39,0 „		11 „ 30 „	„	39,8 „
10 „ 10 „	„	40,0 „		12 „ — „	„	40,8 „
10 „ 35 „	„	40,3 „	0,5 per os	12 „ 30 „	„	41,0 „

Complicirter sind folgende zwei Präparate: Antipyryliminopyrin und Methylantipyryliminopyrin. Die erstere Base, in Wasser schwer löslich, Smp. 202°, wird erhalten, wenn man statt des Ammoniaks Amidoantipyrin auf Antipyrinchlorid einwirken lässt; sie hat danach die Formel:

```
           N.C6H5
CH3.N/   \CO              N C6H5
     |    |              / \
CH3C =====C—N = C/        \N.CH3
                 |         |
                HC ———————C.CH3.
```

Therapeutish ist die Base wenig wirksam:

Kaninchen:

8 Uhr 45 Min.	Temp.	41,8 Grad	(fiebert in Folge einer schweren Augenverletzung)
9 „ 30 „	„	41,8 „	1,0 per os
10 „ 10 „	„	41,2 „	
10 „ 55 „	„	41,7 „	
11 „ 30 „	„	41,8 „	
12 „ — „	„	41,7 „	
12 „ 35 „	„	41,7 „	
2 „ — „	„	41,7 „	

Kaninchen:

8 Uhr 45 Min.	Temp.	39,0 Grad	5,0 Heuinfus	2 Uhr 45 Min.	Temp.	40,2 Grad	
9 „ 30 „	„	39,0 „		3 „ 50 „	„	40,2 „	1,5 per os
10 „ 10 „	„	39,1 „		4 „ 10 „	„	39,7 „	
11 „ 30 „	„	39,5 „		4 „ 50 „	„	40,0 „	
12 „ 35 „	„	39,9 „		4 „ 15 „	„	40,0 „	
2 „ — „	„	40,1 „		6 „ — „	„	40,0 „	

Besser beeinflusst das Methylantipyriliminopyrin[1]), also der Körper, der auf der Iminopyrinseite eine Methylgruppe (in Stellung [4]) mehr hat, die Wärmeregulation (schwach gelbliches Pulver vom Smp. 183 bis 185°, in kaltem Wasser schwer löslich).

Kaninchen:

11 Uhr 20 Min.	Temp.	38,7 Grad	5,0 Heuinfus	4 Uhr 40 Min.	Temp.	40,9 Grad	0,5 per os
12 „ — „	„	38,1 „		5 „ 20 „	„	39,2 „	
1 „ — „	„	39,0 „		6 „ 10 „	„	38,4 „	
2 „ 05 „	„	40,1 „		6 „ 35 „	„	38,1 „	
3 „ — „	„	40,4 „		7 „ 10 „	„	38,2 „	
3 „ 45 „	„	40,9 „					

Gruppe geknüpft sei, da bei unserem Körper eine solche Gruppe gar nicht vorhanden ist.

1) Vergl. auch oben S. 32.

doch ist diese Wirkung nicht befriedigend, denn, wie folgender Versuch beweist, ist 0,3 fast ohne Einfluss:

Kaninchen:

Uhr	Min.	Temp. (Grad)	
9	10	39,4	5,0 Heuinfus
10	35	39,5	
10	55	40,7	
11	35	40,5	
12	30	40,1	0,3 per os
2	—	40,8	
2	55	41,1	

Auch die Chlorhydrate der beiden letztgenannten Basen habe ich untersucht. Ihrer Constitution nach sind sie, wie erwähnt, als salzsaure Salze von Ammoniumbasen zu betrachten, denen folgende Structur zuzuschreiben ist:

```
          N C6H5
        /   \
   CH3N      CO              N
              |   H        /   \        Cl
   CH3C       C — N — C         N <
                        |       |       CH3      bezw.
                        HC ==== C . CH3

              N C6H5
            /   \
       CH3N      CO             N C6H5
                  |           /   \        Cl
       CH3C       C — N — C         N <
                            |       |       CH3
                       CH3C ==== C . CH3
```

Das ersterwähnte Chlorhydrat (Smp. 242°, leicht löslich in Wasser) ist per os selbst in relativ hohen Dosen schlecht oder gar nicht wirksam:

Kaninchen:

Uhr	Min.	Temp. (Grad)	
7	40	38,5	10 Heuinfus
8	30	38,9	
9	50	40,6	0,75 per os
10	50	41,0	
11	30	40,6	
12	10	40,7	
1	55	40,6	
2	40	40,7	

Subcutan wirkt es etwas energischer, erreicht aber auch so bei Weitem nicht das Pyramidon:

Kaninchen:

Uhr	Min.	Temp. (Grad)	
9	10	39,1	10,0 Heuinfus
10	15	40,6	0,3 subcutan
11	10	40,5	
12	15	40,7	
1	45	40,4	
2	25	40,1	
3	20	40,0	

Das salzsaure Salz des Methylantipyriliminopyrins kommt dagegen häufig dem Pyramidon nahe:

Kaninchen:

Uhr	Min.	Temp. (Grad)	
8	—	39,2	5,0 Heuinfus
9	—	39,9	
10	20	40,0	
11	—	40,0	
12	—	40,7	0,2 subcutan
2	—	39,9	
2	45	39,5	
3	40	39,5	
4	30	39,4	
4	15	39,9	



Die Giftigkeit des Präparates ist aber grösser als die des Pyramidons; 0,2 pro Kilogramm sind für Hunde tödtliche Dosis. Von einer Empfehlung klinischer Erprobung habe ich abgesehen, theils aus diesem Grunde, theils auch, weil die Verbindung entsprechend ihrem Charakter als Ammoniumbase, wie ich mich am Frosche überzeugt habe, curareartig lähmend auf die motorischen Nervenendigungen wirkt. Und wenn sich nun auch diese Eigenschaft in den therapeutisch bei Thieren wirksamen und erforderlichen Dosen nicht bemerkbar machte, so bietet das natürlich keine Gewähr, dass nicht gelegentlich beim Menschen, wenn aus Unverstand oder Versehen übermässig grosse Mengen genommen worden sind, Lebensgefahr durch die Lähmung der Athmungsmusculatur herbeigeführt werden könnte. — Vom Antipyrin sind in der Literatur Fälle berichtet, in denen viele Gramm ohne schwere Schädigung genommen worden sind.

Auch einige Combinationen von Antipyrinen mit anderen, z. Th. narkotisch wirkenden, Substanzen habe ich geprüft. Von Interesse ist besonders der Körper Antipyriliminodiäthylbarbitursäure

```
                                  N C6H5
    O                            /   \
     \\                        OC     N . CH3
       C -- NH                  |     |
       |    |                   |     |
(C2H5)2 C    C = N — C ======== C . CH3
       |    |
       C -- NH
     //
    O
```

der nach seiner Constitution die Wirkungen des Antipyrins und des Veronals vereinigen konnte (weisses Pulver vom Smp. 260°, in Wasser und verdünnten Säuren nicht löslich, löslich in verdünnter Natronlauge und in heissem Alkohol). Er erwies sich antipyretisch und hypnotisch als unwirksam. — Ebenso wenig brauchbar waren die Präparate Bisantipyril-Piperazin[1]) und Thiobisantipyrin[2]):

	Zeit	Temp.
Kaninchen, gebrauchtes Thier . .	11 Uhr 35 Min.	Temp. 40,4 Grad
5,0 Heuinfus	12 „ — „	„ 40,4 „
	12 „ 35 „	„ 40,7 „
0,7 Bisantipyril-Piperazin per os	12 „ 55 „	„ 41,2 „
	2 „ 05 „	„ 40,2 „
	3 „ — „	„ 41,0 „

und

	Zeit	Temp.	
Kaninchen:	7 Uhr 30 Min.	Temp. 39,0 Grad	5,0 Heuinfus
	8 „ 30 „	„ 39,2 „	
	9 „ 30 „	„ 39,9 „	
	10 „ — „	„ 40,5 „	1,5 Thiobisantipyrin per os
	10 „ 45 „	„ 40,6 „	
	11 „ 30 „	„ 40,7 „	
	12 „ — „	„ 40,4 „	
	2 „ — „	„ 40,6 „	

1) Luft, Ber. d. deutsch. chem. Ges. Bd. 38. S. 4046.
2) Höltzcke, Dissertat. Rostock. 1891. S. 44.



3 Uhr — Min.	Temp.	40,7	Grad	
3 „ 50 „	„	40,6	„	1,5 per os
5 „ 30 „	„	40,8	„	
6 „ 20 „	„	40,7	„	
7 „ 05 „	„	40,8	„	

Eine Analogie zu dem von Kobert (l. c. S. 33 u. 34) besprochenen [4] Amidoantipyrin bildet das [4] Piperidylantipyrin (weisses Pulver vom Smp. 144°, schwer löslich in Wasser, leicht in Alkohol und verdünnten Säuren. Die wässerige Lösung des Chlorhydrates wird durch $FeCl_3$ und HNO_2 vorübergehend blau gefärbt). Während Kobert bei seinem Präparate eine ungewöhnlich geringe Giftigkeit festgestellt hat, gilt von dem von mir untersuchten Präparate nicht das Gleiche: 1,5 per os tödtete ein Kaninchen von 2500 g innerhalb von 24 Stunden. Die antipyretische Wirkung blieb hinter der des Pyramidons weit zurück:

Kaninchen:

9 Uhr 30 Min.	Temp.	39,4	Grad	Heuinfus	11 Uhr 45 Min.	Temp.	39,4	Grad
10 „ 30 „	„	40,2	„	0,3 per os	12 „ 15 „	„	39,9	„
11 „ 10 „	„	39,3	„		1 „ 40 „	„	40,8	„

IV.

Aus dem Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie der Universität in Lemberg.

Ueber die Bedeutung der Nebennieren in der Pathologie und Therapie der Rachitis.

Von

Dr. **Robert Quest.**

Seit den bahnbrechenden Entdeckungen von Szymonowicz, Cybulski, Oliver und Schäfer über die blutdrucksteigernde Eigenschaft der Substanz der Nebennieren ist die Literatur über die Function dieser Organe ganz bedeutend angewachsen[1]). Die meisten Arbeiten beschäftigen sich mit dem Wesen der blutdrucksteigernden Wirkung, andere mit den pathologisch-anatomischen Veränderungen, welche bei mangelhafter Ausbildung oder Erkrankung dieser Organe (Morbus Addisoni) oder bei Einverleibung ihrer Substanz im Organismus zu Tage treten. Letztere haben besonderes Interesse gewonnen, als es Josué[2]) gelang, durch intravenöse Einspritzungen von Adrenalin bei Kaninchen arteriosclerotische Veränderungen experimentell hervorzurufen. Was die Ursachen des Auftretens dieser Veränderungen anbelangt, stimmen die Ansichten der Autoren nicht überein; einige sehen den Hauptgrund in der Blutdrucksteigerung, andere nehmen eine specifisch toxische Wirkung des Adrenalins an. Zu den letzteren gehört anch Josué, welcher nach wiederholten Einspritzungen von blutdrucksteigernden Dosen von Nicotin keine derartigen Veränderungen hervorzurufen vermochte. Um die Einwirkung des Adrenalins auf den Blutdruck auszuschliessen, hat Braun[3]) gleichzeitig mit Adrenalin Amylnitrit injicirt, welches bekanntlich den Blutdruck herabsetzt. Trotzdem traten Verkalkungsherde in der Gefässwand auf. Zu diesem Resultate gelangt auch Sturli[4]), welcher Kaninchen Methylaminobrenzkatechin einspritzte.

Rzetkowski[5]) dagegen ist der Meinung, dass die pathologischen Veränderungen in der Gefässwand vor Allem durch den gesteigerten

1) Siehe Literatur bei Chwostek. Ergebn. d. allgem. Pathologie. IX. Jahrg. 2. Abtheilung und Miesowicz, Rozpraw. Acad. Um. 1906.

2) Josué, La presse médicale. 1903.

3) Braun, Münch. med. Wochenschr. 1905.

4) Sturli, Münch. med. Wochenschr. 1905.

5) Rzetkowski, Berl. klin. Wochenschr. Berlin. 1904.



Blutdruck bedingt sind. Dieser Ansicht sind auch Boveri[1]) und Zebrowski[2]), welche Verkalkungsherde in der Aorta von Kaninchen gefunden haben und zwar ersterer bei Verabreichung eines Infuses aus Tabak mittelst des Magenschlauches, letzterer beim Einathmen von Tabakrauch durch die Lungen wie auch durch intravenöse Injection eines solchen Extractes; ebenso konnte Orlowski[3]) zahlreiche arteriosclerotische Herde in der Aorta von Kaninchen nachweisen nach Einwirkung von blutdrucksteigernden Mitteln wie Digalen, Strophantin und Adonidin. Nach Fischer[4]) kann man die nach Adrenalininjectionen auftretenden Veränderungen nicht ausschliesslich als Folge der Blutdrucksteigerung ansehen. „Die schwere Kachexie der Thiere und die nach den Injectionen stets auftretende Glycosurie zeigen uns, dass hier schwere Störungen des Stoffwechsels mit im Spiele sind."

Die arteriosclerotischen Herde treten vor Allem in der Wand der Aorta auf, in anderen Arterienzweigen dagegen nur in vereinzelten Fällen, so z. B. in den 3 Fällen von Erb[5]), wo die Nierenarterien betroffen waren. Die besprochenen Veränderungen wurden nur bei Kaninchen gefunden, während sie bei Hunden und Affen (in 2 Versuchen von Erb) nicht zum Vorschein kamen. Ob die bei Kaninchen experimentell erzeugte Arteriosclerose mit dem beim Menschen auftretenden Krankheitsbilde etwas Analoges darstellt, ist jedenfalls noch nicht entschieden. Der Frage über die Beziehungen zwischen Nebennieren und den Stoffwechselvorgängen im Organismus wurde verhältnissmässig wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Es liegen bisher nur Untersuchungen über N-Stoffwechsel bei Addison'scher Krankheit vor. Panzer[6]) konnte dabei Retention von N constatiren. Die Ergebnisse bei Darreichung von Nebennierentabletten fielen nicht übereinstimmend aus, indem einige, wie Pikard[7]), Allaria und Veramini[8]) eine Steigerung des Eiweisszerfalls sahen, während Senator[8]) das Gegentheil beobachtete.

Dass durch Adrenalininjectionen ein gewisser Eingriff auf den Kohlenhydratstoffwechsel ausgeübt wird, haben Blum[9]), Herter und Wakemann[10]), Singer[11]), Zuelzer[12]) und Metzger[13]) gezeigt, indem sie nach Adrenalineinspritzungen und zwar sowohl auf subcutanem als auch intravenösem Wege bei Kaninchen und Hunden stets Glycosurie (bis über 5 pCt. Dextrose) nachweisen konnten. Der Kalkstoffwechsel blieb

1) Boveri, cit. nach Orlowski.
2) Zebrowski, Centralbl. f. allgem. Pathol. 1907. No. 9.
3) Orlowski, Przeglad lek. 1906. No. 15.
4) Fischer, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 1.
5) Erb, jun., Archiv f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. 1905. Bd. 53.
6) Panzer, Wiener klin. Wochenschr. 1899.
7) Pikard, Berl. klin. Wochenschr. 1898.
8) Citirt nach Chwostek. l. c.
9) Blum, Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 71 und Pflüger's Arch. Bd. 90.
10) Herter u. Wakemann, cit. nach Centralbl. f. Physiologie. 1903.
11) Singer, Therap. Monatsh. 1902. H. 1.
12) Zuelzer, Berl. klin. Wochensch. 1901. No. 48.
13) Metzger, Münch. med. Wochenschr. 1902. No. 12.



merkwürdigerweise bisher unberücksichtigt, obgleich die pathologisch anatomischen Veränderungen an den Gefässen — die Arteriosclerose — eine Alteration desselben vermuthen liessen.

Für eine Kalkretention nach Verfütterung von Nebennierensubstanz schienen auch die klinischen Beobachtungen von Stöltzner[1]) zu sprechen, welcher einen aussergewöhnlich günstigen Einfluss dieser Therapie auf den Verlauf der Rhachitis sah.

Es wurden an der Berliner Kinderklinik 71 Kinder auf diese Weise behandelt. Am meisten macht sich der Einfluss dieser Therapie auf das Allgemeinbefinden geltend. Von den rhachitischen Symptomen werden am auffallendsten gebessert die Schweisse, die Craniotabes, die Verzögerung des Zahndurchbruches, die Verzögerung des Sitzen-, Stehen- und Gehenlernens, die Empfindlichkeit gegen Berührungen, die Unruhe und die abnorme vasomotorische Erregbarkeit der Haut. Es schwand der von Stöltzner beschriebene, eigenthümliche Geruch des Urins der Rhachitiker nach Trimethylamin. Die abnorme Weichheit des Thorax und die Kyphose der Lendenwirbelsäule wurden geringer. Am wenigsten auffallend war der Einfluss der Behandlung auf die Grösse der Fontanelle, den rhachitischen Rosenkranz und die Epiphysenschwellungen der langen Röhrenknochen.

Der Glottiskrampf und die übrigen Symptome der Spasmophilie wurden garnicht beeinflusst. Oft tritt schon in der ersten Woche der Behandlung eine wesentliche Besserung ein. Erhärtet wurden diese Beobachtungen durch histologische Untersuchungen[2]) der Knochen von rhachitischen Kindern, die mit Nebennierensubstanz behandelt waren und an anderen Krankheiten ad exitum gekommen sind. Es wurden von ihm 9 Fälle untersucht, davon 4 mit hochgradiger, 1 mit mittelschwerer, 3 mit mässiger und 1 mit leichter Rhachitis. Die Behandlung dauerte 3 Tage bis 4 Wochen. Stöltzner hebt nun bei seinen Untersuchungen — neben anderen auf einen Heilungsprozess hindeutenden Merkmalen — insbesondere einen Befund hervor, nämlich, dass die breite für den rhachitischen Knochen typische Zone osteoiden Gewebes eine starke Affinität zu Silber zeigt, also stark argentophil ist. Da nur bereits verkalktes Gewebe diese Eigenschaft zeigt, nimmt Stöltzner an, dass darin bereits der Uebergang des osteoiden Gewebes in echtes Knochengewebe, also ein Heilungsprocess eingeleitet ist.

Die ausserordentlich günstigen Heilerfolge konnten jedoch von Kinner[3]), Netter[4]), Hönigsberger[5]), Langstein[6]) u. A. nicht bestätigt werden. Die Misserfolge letzterer Autoren führt Stöltzner auf die ungleiche Wirkung der angewandten Präparate zurück und spricht die An-

1) Stöltzner, Ueber Behandlung der Rhachitis mit Nebennierensubstanz. Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 51. No. 1 u. 2.

2) Stöltzner, Histologische Untersuchungen der Knochen an 9 mit Nebennierensubstanz behandelten Kindern. Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53.

3) Kinner, Inaug.-Diss. Breslau 1901.

4) Netter, Jahrb. f. Kinderheilk. 1900. Bd. 52.

5) Hönigsberger, Münch. med. Wochenschr. 1900. No. 16.

6) Langstein, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 53.



sicht aus[1]), dass die Rhachitistherapie wahrscheinlich doch auf diesem Gebiete liege.

Heubner[2]) äussert sich in seinem Lehrbuch betreffs dieser Frage folgendermaassen: Am eingehendsten und gründlichsten hat Stöltzner eine dahingehende Hypothese zu stützen versucht, dass der Rinde der Nebenniere hier eine Rolle zuzuschreiben sei — aber es ist bis jetzt daran gescheitert, dass auf histologischem Wege sich solch subtile chemische Fragen nicht wollen lösen lassen.

Um nun zu sehen, ob wir durch Stoffwechselversuche etwas Näheres über das Wesen der erwähnten Processe erfahren könnten, habe ich einige diesbezügliche Untersuchungen vorgenommen.

Eigentlich sollte dabei auf Anregung von Doc. Dr. Biernacki eine andere Frage ergründet werden und zwar, inwiefern die Steigerung des Blutdruckes und die damit einhergehenden Veränderungen in der Zusammensetzung des Blutes sich in den Stoffwechselvorgängen kundgiebt[3]).

Die mitgetheilten Versuche sollen auch ein Glied in der Reihe der diesbezüglichen Untersuchungen darstellen. Die Untersuchungen wurden an einem jungen, im Wachsthum begriffenen Hunde angestellt.

Nachdem in der Vorperiode der N- und CaO-Stoffwechsel unter normalen Verhältnissen festgestellt worden war, schloss sich daran eine Periode, in welcher dem Thiere täglich eine Dose Adrenalin (von Parke, Davis u. Cie.) subcutan injicirt wurde, in der darauf folgenden Nachperiode konnten dann die Nachwirkungen der Behandlung studirt werden.

Da nach den Untersuchungen von Rüdel[4]) die Kalkausscheidung von der Schnelligkeit der Darmperistaltik in gewissem Grade abhängt, musste, um eindeutige Resultate zu erhalten, eine Nahrung gewählt werden, bei welcher die Stuhlentleerungen regelmässig erfolgten. Die Ernährung bestand im I. und II. Versuche in Maisabkochungen, im III. Versuche wurde dazu täglich eine Portion Milch gegeben. Dabei hatte der Hund täglich 1—2 geformte Stühle, welche fast regelmässig in der Zeit abgegeben wurden, während welcher derselbe behufs Reinigung des Käfigs herausgelassen wurde. Der Stuhl wurde auf eine untergehaltene Schale gesammelt; um dabei keinen Urin zu verlieren, wurde ihm ein Recipient aus dickem Glas umgebunden.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl, der Kalk nach vorheriger Ausfällung des Eisens wagenanalytisch als CaO bestimmt.

Versuch I (24. 1.—4. 2.).

Nachdem der Hund bereits 2 Wochen lang auf Maismehlabkochungen gesetzt war, bekam er jetzt in den ersten 2 Tagen der Vorperiode täglich 300 g Maismehl abgekocht in 1,2 Liter Leitungswasser + 10 g Kochsalz; von da ab während des ganzen Versuches täglich 250 g Maismehl abgekocht in 1 Liter Leitungswasser + 10 g Kochsalz. Die Portionen wurden stets vollständig aufgezehrt. Vom 5. bis 8. Versuchs-

1) Stöltzner, Pathologie und Therapie der Rhachitis. Berlin 1904.

2) Heubner, Lehrbuch der Kinderheilkunde. 1903.

3) Holobut, Ueber die Beziehungen zu Blutdruck und Zusammensetzung des Blutes. Wiener klin. Wochenschr. 1905. No. 49. — Biernacki und Holobut, Zeitschrift für experim. Pathologie und Therapie. 1907.

4) Rüdel, Archiv für experim. Pathologie und Pharmakologie. Bd. 33.



tage erhielt er pro Tag 1 g einer Adrenalinlösung 1 : 10000 subcutan injicirt. In dieser Zeit machte sich bei ihm eine starke Unruhe bemerkbar und auch der Appetit war geringer, indem die Portion nicht wie vorher sofort nach der Darreichung, sondern erst im Laufe einiger Stunden verzehrt wurde. Daran schloss sich eine 4tägige Nachperiode. Die Resultate der N- und Ca-Ausscheidung sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt. Sie sind pro Tag berechnet. Das Körpergewicht hat in dieser 12tägigen Versuchsdauer (24. 1.—4. 2.) von 7220 g auf 7650 g zugenommen. Die Zahl der rothen Blutkörperchen betrug in der Vorperiode 9180000, nach der 2. Adrenalininjection 9750000.

Tabelle I.

	Versuchstage	N-Gehalt in			Resorbirt wurde		Retinirt wurde		CaO-Gehalt in			Retinirt wurde	
		Nahrung	Urin	Koth	absolute Menge	pCt. des eingeführten N	absolute Menge	pCt. des eingeführten N	Nahrung	Urin	Koth	absolute Menge	pCt. des eingeführt. CaO
Vorperiode	4	5,3773	3,1830	1,3812	3,9961	74,314	0,8131	15,120	0,1460	0,0609	0,1775	—0,0924	—
Adrenalinperiode	4	4,8885	3,1757	1,4289	3,4596	70,770	0,2839	5,807	0,1428	0,0222	0,2720	—0,1514	—
Nachperiode	4	4,8885	3,0690	1,0984	3,7901	77,449	0,7211	14,755	0,1428	0,0104	0,2864	—0,1540	—

Wir ersehen aus dieser Tabelle, dass die N-Ausscheidung in der Adrenalinperiode — wenn auch nicht beträchtlich — gesteigert ist, sich jedoch in der Nachperiode wieder den Werthen der Vorperiode nähert. Anders verhält es sich mit der Kalkausscheidung. Dieselbe beträgt in der Adrenalinperiode pro Tag 0,059, in der Nachperiode 0,0616 mehr als in der Vorperiode. Merkwürdig ist, dass die Kalkausscheidung im Urin in der II. und III. Periode fast um das Drei- bezw. Sechsfache sinkt, dagegen im Koth stetig zunimmt.

Versuch II (3. 4.—9. 4.)

bestand aus einer Vorperiode und einer Adrenalinperiode von je 3 Tagen. In letzterer bekam er täglich 2 ccm einer Adrenalinlösung (1 : 10000) subcutan eingespritzt. Die Bestimmung der Ausscheidung in der Nachperiode musste in diesem Versuche unterlassen werden, weil das Thier in derselben seine Portionen nicht vollkommen verzehrte. Daneben trat grosse Unruhe und eine zweitägige Stuhlverhaltung (in der Nachperiode) auf. Als Nahrung erhielt er täglich 250 g Maismehl aufgekocht in 1 Liter Leitungswasser mit 10 g Kochsalz. Das Körpergewicht, welches vom Ende des letzten Versuches von 7650 g bis auf 9260 g (3. 4.) gestiegen war, zeigt in den ersten Versuchstagen Gleichgewicht (9. 4. 9250 g), sinkt aber in der Nachperiode und später stärker bis auf 8820 g (24. 4). Die Zahl der rothen Blutkörperchen beträgt in der Vorperiode 10110000, nach der 2. Adrenalininjection 9720000.

Es macht sich auch hier eine Steigerung der N-Ausscheidung neben Verminderung der N-Resorption bemerkbar. In der Adrenalinperiode steigt auch hier die Kalkausscheidung und zwar um 0,0788 mehr gegen die Vorperiode. Im Urin sinkt sie über die Hälfte, im Koth steigt sie beträchtlich an.

Tabelle II.

	Versuchstage	N-Gehalt in			Resorbirt wurde		Retinirt wurde		CaO-Gehalt in			Retinirt wurde	
		Nahrung	Urin	Koth	absolute Menge	pCt. des eingeführten N	absolute Menge	pCt. des eingeführten N	Nahrung	Urin	Koth	absolute Menge	pCt. des eingeführt. CaO
Vorperiode	3	4,8885	3,0492	1,3035	3,5850	73,335	0,5358	10,960	0,1428	0,0151	0,1422	−0,0145	—
Adrenalinperiode	3	4,8885	3,1546	1,4378	3,4507	70,586	0,2961	6,052	0,1428	0,0062	0,2299	−0,0933	—

Versuch III (2. 10.—11. 10).

In diesem Versuche bestand die Diät täglich aus 200 g Maismehl und 8 g Kochsalz aufgekocht in 800 ccm Leitungswasser und aus 300 ccm Kuhmilch; sie enthielt also mehr Kalk als in den früheren Versuchen, wo wahrscheinlich wegen der geringen Kalkmengen in der Nahrung und vielleicht auch wegen der starken Haarung des Hundes auch die Vorperioden negative Kalkbilanzen aufwiesen[1]). Am 4. und 5. Versuchstage wurden pro die $1^1/_2$ ccm, am 6. Tage 1 ccm einer Adrenalinlösung 1 : 10000 eingespritzt. Es stellten sich wie in den früheren Versuchen Aufregung und verminderter Appetit ein. Das Körpergewicht sinkt etwas während des Versuches nämlich von 9500 g auf 9460 g.

Tabelle III.

	Versuchstage	N-Gehalt in			Resorbirt wurde		Retinirt wurde		CaO-Gehalt in			Retinirt wurde	
		Nahrung	Urin	Koth	absolute Menge	pCt. des eingeführten N	absolute Menge	pCt. des eingeführten N	Nahrung	Urin	Koth	absolute Menge	pCt. des eingeführt. CaO
Vorperiode	3	6,6508	3,8460	1,0411	5,6097	84,346	1,7637	26,518	0,6921	0,0168	0,6670	+0,0083	1,199
Adrenalinperiode	3	6,6508	4,5220	1,3016	5,3492	80,429	0,8272	12,437	0,6921	0,0267	0,6879	−0,0228	—
Nachperiode	3	6,6508	3,7990	1,1830	5,4678	82,212	1,6688	25,091	0,6921	0,0212	0,6725	−0,0016	—

In der Vorperiode werden pro Tag 0,0082 g CaO angesetzt, während in der Adrenalinperiode um 0,0311, in der Nachperiode um 0,0099 mehr ausgeschieden werden, und zwar steigt in diesem Versuche die ausgeschiedene Kalkmenge sowohl im Koth als auch im Urin.

Der N-Stoffwechsel verhält sich ähnlich wie in den vorigen Versuchen.

1) Aus der jüngst erschienenen Arbeit von Rothberg (Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 66) ist zu ersehen, dass eine kohlehydratreiche Nahrung — wie sie in meinen beiden ersten Versuchen dargereicht wurde — negative Kalkbilanzen bewirken kann, wenn auch in geringerem Maasse, als bei einer an Milchfett reichen Nahrung.

Bei Betrachtung der Resultate in allen 3 Versuchen muss man zur Ueberzeugung gelangen, dass dieselben keineswegs die Annahme einer günstigen Beeinflussung des Kalkstoffwechsels — im Sinne einer vermehrten Retention — stützen können, ja im Gegentheil ist daraus nur eine ungünstige Wirkung auf den Kalkstoffwechsel zu ersehen. Dieser ungünstige Einfluss ist anhaltend, ja er steigert sich in der Nachperiode in Versuch I und II.

Den N-Stoffwechsel scheint das Adrenalin im geringeren Maasse zu beeinflussen. Wir sehen in allen 3 Versuchen, dass der Stickstoffansatz in der Adrenalinperiode geringer war; diese Erscheinung ist jedoch nur vorübergehend, denn in der Nachperiode steigt der Stickstoffansatz wieder zur Norm an.

Es kann hier auch nicht der Einwand geltend gemacht werden, dass das Präparat unwirksam war, denn dasselbe zeigte in einer ganzen Reihe von Experimenten, welche gleichzeitig zu anderen Zwecken im Institute damit angestellt wurden, stets prompte Wirkung.

Auf Grund der Erfahrungen, welche eine ganze Reihe von Pädiatern mit der Nebennierenbehandlung bei Rhachitikern gemacht hat, wie auch auf Grund meiner Stoffwechselversuche kann die Theorie Stoeltzner's von der Beziehung zwischen Rhachitis und Nebenniere nicht aufrecht gehalten werden. Die Erfolge, welche man sich mit der Nebennierenbehandlung bei Rhachitis versprach[1]), haben sich ebenso wenig bewahrheitet, wie bei der Anwendung anderer bei Rhachitis empfohlener organotherapeutischer Präparate, so des Thyreoidins [Lanz[2]), Heubner[3]), Knöpfelmacher[4])] und des Extractes der Thymusdrüse [Mettenheimer[5]), Stöltzner und Lissauer[6]), Sinnhuber[7])].

Die nach Adrenalininjectionen auftretende, von einer Reihe von Autoren beschriebene Glycosurie[8]) sowie auch die in meinen Versuchen festgestellten Veränderungen im Stickstoff- und Kalkstoffwechsel scheinen dafür zu sprechen, dass die Ursache für das Auftreten ven Arteriosclerose bei Kaninchen nach Adrenalineinspritzungen nicht allein in dem gesteigerten Blutdruck, sondern vielmehr in einer toxischen Wirkung auf den gesammten Organismus zu suchen ist.

1) Neuerdings werden subcutane Injectionen von Adrenalin nach Bossi auch bei Osteomalasie empfohlen.

2) Lanz, Volkmann's Sammlung klin. Vortr. 1894.

3) Heubner, Berliner klin. Wochenschr. 1896. No. 31.

4) Knöpfelmacher, Wiener klin. Wochenschr. 1895. No. 41.

5) Mettenheimer, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 46. 1898.

6) Stöltzner und Lissauer, Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 50. 1899.

7) Sinnhuber, Zeitschr. f. klin. Med. 1904.

8) Die Zuckerprobe im Urin war in den Adrenalinperioden unserer Versuche stets positiv.



V.

Aus der Königl. Universitäts-Kinderklinik München.

Vergleichende Untersuchungen über den Complementbestand im Körper natürlich und künstlich ernährter Thiere.

Von

Dr. med. **A. Heimann,**

Kinderarzt in Elberfeld, vormals Assistent der Klinik.

Im Mittelpunkte des Problemes der Säuglingsernährung steht nach wie vor die Frage, worauf der essentielle Unterschied in den Erfolgen der natürlichen Ernährung einerseits und jeder „rationellen" Form künstlicher Ernährung andererseits begründet ist. Dieser Unterschied kann beruhen auf einem mit jeder Form künstlicher Ernährung verbundenen Schaden, oder auf einem durch die natürliche = artgleiche Ernährung dem Säugling vermittelten Nutzen. Im ersteren Falle müssen wir uns vorstellen, dass manche Säuglinge eine angeborene Widerstandsfähigkeit gegen jenen Schaden besitzen, im letzteren Falle, dass manche Säuglinge diesen Nutzen ohne Nachtheil zu entbehren vermögen.

Die bisherigen Hypothesen sind fast durchwegs Schadenhypothesen. Eine Nutzhypothese wurde jüngst von Pfaundler[1]) vertreten. Pfaundler meint, dass der besondere Nutzen der arteigenen Milch an besondere, nur innerhalb der Species übertragbare „Nutzstoffe" geknüpft sei und stellt die Frage, ob es sich bei diesen Nutzstoffen etwa um Substanzen von Complementcharakter handle, die den Vorgang der inneren oder assimilirenden Verdauung, der „Tropholyse", im Organismus des Säuglings fördern.

Pfaundler betrachtet den experimentell prüfbaren Gehalt von Körperflüssigkeiten an hämolytisch und bakteriolytisch wirkendem Complement als Indicator für das Vorhandensein der vermeinten tropholytischen Complemente, was angesichts der Lehre Ehrlich's von der Analogie und Wesens-Verwandtschaft zwischen Hämolyse, Bakteriolyse und „Tropholyse" selbst Jenem gerechtfertigt erscheinen wird, der sich der Ansicht Buchner's, Bordet's und Anderer von der Einheit des Alexines (= Complementes) nicht anschliesst.

1) Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 1 u. 2. Verhandl. der Gesellsch. für Kinderheilkunde. Dresden 1907.



Die wichtigsten Befunde zur Beantwortung obiger Frage sind bisher der von Pfaundler und Moro[1]) bezw. von Moro[2]) erbrachte Nachweis des Vorkommens von hämolytischen und bakteriolytischen Complementen in verschiedenen Milcharten und der von Moro[3]) erbrachte Nachweis des erheblich höheren und constanteren Complementgehaltes im Blutserum der natürlich ernährten Säuglinge verschiedener Species gegenüber künstlich ernährten (Menschen und Thieren). Es erhebt sich aber die Frage, ob der actuelle, humorale Bestand an Complementen das eigentlich Maassgebende für die Ernährungsfunction ist.

In Bezug auf bakteriolytische Vorgänge im Organismus wurde mit Recht mehrfach betont, dass für den Erfolg dieser Abwehrbestrebungen nicht so sehr der habituelle Gehalt der normalen Körpersäfte (des Blutplasmas) an bakteriolytisch wirkenden Stoffen maassgebend sei, als vielmehr die dem Organismus in wechselndem Maasse eigenthümliche Fähigkeit, solche Wehrkräfte im Bedarfsfalle (im „Kriegsfalle") rasch zu mobilisiren und am Orte der Infection, „am Kriegsschauplatze" zu concentriren. Es fragt sich, ob solche Erwägungen auch in Bezug auf die uns interessirenden biolytischen Vorgänge der Ernährung Geltung haben.

Hier liegen die Verhältnisse aber offenbar ganz anders. Erstens ist die Tropholyse im Gegensatz zur Bakteriolyse und Hämolyse ein im Rahmen physiologischer Verhältnisse, ein „im Frieden" ablaufender Process, in Bezug auf dessen Werkzeuge mithin eine solche „Mobilisirung" nicht in Betracht kommt. Zweitens beziehen sich die obigen Ausführungen über die Bakteriolyse vorwiegend auf (specifische) Immunkörper, deren Production eben durch den eintretenden Bedarf angeregt wird, während für die Tropholyse, einen durch die Receptoren der sesshaften Körperzellen vermittelten und an diesen selbst ablaufenden Vorgang von humoralen Substanzen vermuthlich nur Complemente gefordert werden.

Trotzdem haben wir getrachtet, nach Thunlichkeit auch über den „potentiellen" Bestand an Complementen im thierischen Organismus unter verschiedenen Ernährungsbedingungen dadurch Aufschluss zu gewinnen, dass wir den (hämolytischen) Vorgang in den Körper des Versuchsthieres selbst verlegten.

Derartige Versuche, die Hämolyse intravital, intravasculär vor sich gehen zu lassen, sind schon vielfach gemacht worden. Es bedarf dazu nur der Zufuhr geeigneter künstlicher Amboceptoren, denn das Complement des Säugerblutes bewirkt nur deshalb keine Biolyse der eigenen Blutkörperchen, weil es an geeigneten Zwischenkörpern fehlt. Solche kann man in Gestalt eines inactivirten Immunhämolysins subcutan, intraperitoneal oder auch intravenös dem Versuchsthiere einbringen.

---

1) Diese Zeitschrift, 1907

2) Ebenda.

3) Verhandl. d. Gesellsch. für Kinderheilkunde. Dresden 1907 und Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 44.



Gruber[1]) behandelte Meerschweinchen mit 4—10 ccm eines inactivirten Immunhämolysins intraperitoneal. Er konnte 8—12 Stunden später Hämoglobinurie und Herabsinken der Erythrocytenzahl von 5 Millionen auf 0,8—0,9 Millionen beobachten. Cantacuzène[2]) arbeitete an Kaninchen, die er mit einem vom Meerschweinchen gewonnenen Serum präparirte. Er injicirte das Serum subcutan und intravenös und studirte vor Allem das Verhalten der Elemente des Blutes selbst. Er fand ein je nach der Stärke der Dosis wechselndes Verhalten: sofortige Zunahme der Erythrocyten bei schwachen Dosen, sofortiges Absinken bei grossen Dosen und plötzlichen Tod des Thieres bei ganz grossen Dosen. Mit dem Sinken der Erythrocytenzahlen gingen Veränderungen im qualitativen und quantitativen Verhalten der Leukocyten, der Blutplättchen sowie auch des Hämoglobin-Gehaltes einher, auf deren specielles Verhalten wir nicht weiter eingehen. Bei wiederholter Injection konnte man ein verschiedenes Verhalten beobachten, ein Sinken oder auch ein Ansteigen der Zahlen der rothen Blutkörperchen je nach dem Zeitpunkte, den man zur Reinjection wählte. Cantacuzène war durch passende Wahl des Zeitpunktes in der Lage, die Blutkörperchenzahl beträchtlich zu steigern. Vor diesen Autoren hatten Belfante und Carbone[3]) die Toxicität eines für Kaninchen-Erythrocyten specifischen Pferdeimmunserums festgestellt. Weiter hatte Kraus nach Injection geringer Mengen eines Immunserums bei Hunden schwere Krankheitsbilder herbeiführen können. Er hatte bei 58° inactivirtes Serum benutzt und 2—3 Tage nach der Application Schwäche, Ataxie, Icterus, Hämoglobinämie, Auftreten kernhaltiger rother Blutkörperchen, Leukocytose, Hämaturie, Hämoglobinurie und Exitus im Coma beobachtet. Mit Sternberg hat er dann noch genauere Untersuchungen angestellt. K. und St. haben hauptsächlich Hunde zu ihren Experimenten benutzt. Sie konnten zunächst bei intravenöser Injection von Dosen von 5—10 ccm Tod innerhalb 15—20 Min. beobachten, ohne dass im Blute hämolytische Erscheinungen sich gezeigt hätten. Es handelte sich wahrscheinlich um einen acuten toxischen Tod. Weiter untersuchten sie die Folgen subcutaner Injectionen hämolytisch wirkender Sera bei einmaliger Injection grösserer und auch bei mehrmaliger Injection kleinerer Dosen. Bei dem ersteren Vorgehen trat innerhalb 4—5 Tagen der Tod ein. Die Thiere wurden anämisch oder auch (und zwar bei den grösseren Dosen) icterisch und dyspnoisch und schieden Blut im Urin aus. Im Blute fanden sich kernhaltige rothe Blutkörperchen, sowie Polychromatophilie. Die Zahlen der Leukocyten waren erhöht. Bei der Obduction war vielfach das Blut lackfarben. Die Leber bot die Zeichen der Gallenstauung und enthielt oft nekrotische Stellen. Die Milz erwies sich als auffallend gross und dunkel; sie war sehr blutreich und die in ihr befindlichen nur schwach färbbaren Erythrocyten waren zu grossen scholligen, diffus roth gefärbten Klumpen verbacken. Das Knochenmark war roth. Bei wiederholter Injection kleinerer Dosen war der Verlauf kein principiell anderer, nur zog er sich etwas in die Länge. Es entwickelte sich eine starke Anämie, es kam nicht zu einer Gallenstauung. Bei Kaninchen konnten die Autoren ähnliche Erscheinungen herbeiführen. Es entwickelte sich jedoch stets eine Anämie, nie ein Icterus. Mit Bakteriohämolysinen konnten sie nur bei Kaninchen und nicht bei Hunden ähnliche Krankheitsbilder erzeugen.

Schliesslich hat noch Rehns[4]) die Einwirkung der Cytotoxine in vivo studirt. Auch er beobachtete Exitus nach wenigen Tagen. Die Milz erwies sich bei der Obduction als vergrössert. Der Urin war frei von Hämoglobin. Nach seiner Meinung kommt die Hämolyse dadurch zu Stande, dass frei circulirendes hämolytisches Alexin

1) Münch. med. Wochenschr. 1901.
2) Annales de l'instit. Pasteur. 1900. S. 378.
3) Cit. nach Kraus u. Sternberg, Centralbl. f. Bakteriol. 1902. S. 903.
4) Ref. Centralbl. f. Bakteriol. Bd. 35. S. 798. 1904.



auf die Erythrocyten trifft, die durch die Zufuhr des Amboceptors sensibilisirt dem Angriff erliegen.

Aus allen diesen Untersuchungen geht übereinstimmend hervor, dass es möglich ist, mit inactivirtem specifisch hämolytischem Serum auch im Körper des lebenden Thieres die rothen Blutkörperchen zur Auflösung zu bringen. Der Untergang dieser Elemente führt zu bestimmten charakteristischen klinischen Erscheinungen und auch bemerkenswerthen Obductionsbefunden.

Die klinischen Erscheinungen und die Veränderungen an den Organen werden ceteris paribus umso schwerer sein, je mehr wirksame Complemente in dem Organismus des injicirten Thieres unmittelbar disponibel sind und je mehr — im Falle des Verbrauches — von den Zellen nachgeliefert werden. Somit müssen die Folgen der intravitalen, intravasculären Hämolyse auf Injection hämolytischer Immunkörper unter zweckentsprechenden Versuchsbedingungen ein quantitativ verwerthbarer Ausdruck des actuellen und potentiellen Complementbestandes sein.

Was nun unsere Versuche anlangt, so benutzten wir Hunde und Kaninchen als Versuchsthiere. Das Hundeimmunhämolysin wurde von Hasen gewonnen, die 4 mal mit je 3 ccm defibrinirten Hundeblutes intravenös in Intervallen von 5—7 Tage behandelt worden waren. Vor der Injection wurde der hämolytische Titer mittelst Meerschweinchencomplement bestimmt und zwar ergab sich, dass 0,1 ccm einer 1 : 100 Serumverdünnung im Stande war, 0,5 ccm einer 5 proc. Hundeblutkörperchen-Aufschwemmung fast complet zu lösen. Das Serum eines anderen Hasen, der auf dieselbe Weise vorbehandelt war, löste in $^1/_{80}$ Verdünnung fast complet. Dieses Thier, dessen Serum zu einer zweiten Versuchsreihe diente, wurde vorher noch einmal mit Hundeblut injicirt. Das Serum, vor der Anwendung nochmals austitrirt, löste wie jenes des ersten Hasen. Das Serum wurde bei allen Versuchen subcutan beigebracht, nachdem es zuvor durch halbstündiges Erhitzen auf 56° inactivirt worden war.

Ein Theil der Thiere wurde natürlich, ein Theil mit gekochter Kuhmilch, resp. zur Erhöhung der Calorienzufuhr mit Hausrahm ernährt. Die künstliche Ernährung wurde jedoch nicht sofort nach der Geburt, sondern bei der ersten Serie am dritten Tage, bei der zweiten erst am fünften Tage eingeleitet. Es scheint [nach gleichzeitigen Untersuchungen von Moro[1]) an Thieren verschiedener Gattung] die natürliche Ernährung gerade in den ersten Lebenstagen für die Erhaltung des Thieres von ausschlaggebender Bedeutung zu sein. Von den künstlich genährten Hunden, bei denen wir die Kuhmilchernährung schon am 3. Lebenstage einleiteten, gingen 2 zu Grunde, während solches bei den späteren Versuchen nicht mehr vorkam, und bei einem Thiere, das wir erst am 9. Tage künstlich zu ernähren begannen, ein direct gut zu nennendes Ernährungsresultat erzielt wurde. Das Thier nahm in ähnlicher Weise wie die natürlich ernährten zu. Für den Menschen scheinen übrigens ähnliche Verhältnisse obzuwalten. Czerny und Keller[2]) machen ausdrücklich darauf aufmerksam, wie wichtig für den Ernährungserfolg es ist, wenn der menschliche Säugling auch nur eine Woche lang Frauenmilch erhalten hat.

Die Zahl der Einzelmahlzeiten richtete sich nach den Bedürfnissen der Thiere. Die Fütterung erfolgte 1—2 stündlich mit einer 7 stündigen Nachtpause. Die Thiere gewöhnten sich bald an das Saugen aus der Flasche und schienen die Nahrung auch gerne zu nehmen. Schwierig gestaltete sich die Pflege, besonders die Trockenhaltung.

1) Münchn. med. Wochenschr. 1907. No. 45.
2) Handb. der Ernährung etc. S. 528.



Bei den natürlich ernährten Thieren frisst das Mutterthier die Excremente und entleert die Blase durch Saugen an der Harnröhre. In Folge dessen war es uns auch nie möglich, bei den natürlich ernährten Thieren Urin zur Untersuchung zu erlangen.

Schwierigkeiten bereitete auch die Gewinnung von Blut zur Zählung der Erythrocyten und zur Feststellung qualitativer Veränderungen. Das Blut wurde durch Einschnitt aus dem Ohre gewonnen. Die Zählung der rothen Blutkörperchen wurde in der üblichen Weise unter Verdünnung mit Hayem'scher Lösung vorgenommen. Die Färbung des Blutes geschah nach der Methode von May-Grünwald, resp. Leishman. Der Hämoglobingehalt wurde nicht bestimmt, um die jungen Thiere nicht durch allzureichliche Blutentnahmen zu schädigen. Aus demselben Grund wurde auch die Methode Wunschheim's[1]), die dieser beim Studium der bakteriellen Hämolyse im Thierkörper benutzt hatte, nicht in Anwendung gebracht. W. hat die Färbung des Blutserums nach Centrifugiren des Blutes bestimmt und aus der Rothfärbung — Serum purpureum — auf Erythrocytolyse geschlossen. Wir unterliessen diese Art der Untersuchungen auch aus dem weiteren Grunde, weil die besonders wichtige Nachhämolyse, d. h. die Rothfärbung des Serums nach 24 Stunden, speciell für so labile Elemente wie es die Hundeblutkörperchen nach der Angabe W.'s sind, hier versagt. Weiter konnte man erwarten auf diesem Wege nur grobe Differenzen in Bezug auf den Grad der Hämolyse festzustellen. Giebt doch W. selbst an, dass schon viele Erythrocyten ausser Wirksamkeit gesetzt sind, bevor Hämoglobinämie nachweisbar wird.

Versuche an Hunden.

Thiermaterial: Wurf einer Dalmatinerhündin vom 2. 5. 07. Es werden am 5. 5. 4 mittelkräftige Thiere zur künstlichen Ernährung ausgewählt.

A	Körpergewicht an diesem Tage	300 g
B	„ „ „ „	350 g
C	„ „ „ „	360 g
D	„ „ „ „	340 g

A und B gehen am 8. resp. 9. 5. ein. Es blieben also für unseren Versuch nur C und D.

C wiegt am 9. 5. 370 g und am 10. 5., dem Injectionstage, 340 g
D „ „ 9. 4. 350 g „ „ 10. 5., „ „ 320 g.

Am gleichen Tage, 10. 5., beträgt das Körpergewicht der natürlich ernährten Versuchsthiere:

E	750 g und
F	680 g.

Die Einzelheiten über die Technik der künstlichen Ernährung sind oben schon erwähnt. Eine Mittheilung über die natürliche Ernährung erübrigt sich, da auf sie von unserer Seite kein Einfluss ausgeübt wurde.

Was den Ernährungserfolg anlangt, so wäre zu bemerken, dass das Längenwachsthum der Flaschenthiere sichtlich hinter dem ihrer Altersgenossen zurückgeblieben ist. Ihr Fell ist auffallend struppig. Sie sind im Uebrigen viel lebhafter und unruhiger als die Brustthiere. Die Stühle der ersteren sind zeitweilig wässerig.

Das Hämolysin, das wir benutzten, stammte, wie oben erwähnt, von vorbehandelten Hasen. Es löste davon in vitro 0,1 ccm in einer $^{1}/_{100}$ Verdünnung 0,5 ccm einer 5 proc. Hundeblutkörperchenaufschwemmung. Als Complement diente zur Bestimmung Meerschweinchencomplement.

1) Münchener med. Wochenschrift. 1903. S. 26.



I. Versuch:

10. 5. Tier C und F werden mit 10 ccm Immunserum subcutan behandelt. Die Injection wird um 7 Uhr Abends am Rücken vorgenommen.

Beide Thiere gehen im Laufe der Nacht ein.

An demselben Abend und zu derselben Stunde erhalten D und E 4 ccm desselben Serums.

Blutuntersuchung bei D: Erythrocytenzahl 5516800, Leukocytenzahl 8000
" " E: " 4393600, " 14800.

Histologisch bietet das Blut keine auffallenden Abweichungen von dem gewöhnlichen Bilde.

Auch diese beiden Thiere gehen im Laufe der Nacht ein.

Obduction: 1. Flaschenthier C: Fettpolster ausserordentlich gering entwickelt. Die Organe sind alle sehr klein. Die Thymus ist weisslich, die Lungen sind sehr blutarm. Im Herzen sind Speckgerinnsel, das daneben noch vorhandene flüssige Blut ist farblos. Milz von dunkelblaurother Farbe, Leber scheint auch sehr blutreich, in den Gefässen der letzteren finden sich Blutgerinnsel. Niere und Blase enthalten keinen blutigen Inhalt, die Bauchhöhle keine freie Flüssigkeit.

Blutausstriche aus der Milz zeigen sehr wenige Blutkörperchenschatten.

2. Flaschenthier D: Der Befund deckt sich im Wesentlichen mit dem vorstehenden. Wir verzichten deshalb auf einen ausführlicheren Bericht.

3. Brustthier F: Fettpolster sehr gut entwickelt. Die Organe sind bedeutend grösser als bei dem Flaschenthier. In der Bauchhöhle befindet sich viel blutig gefärbte Flüssigkeit, in der Blase blutiger Urin. Milz und Leber sind tief dunkel blauroth. Im Herzen geronnenes Blut. Die Brustorgane, speciell Lunge und Thymus sehr blass.

Blutausstriche aus Milz und Leber ergeben reichliche Blutkörperchenschatten.

4. Brustthier E: Im Wesentlichen bieten die Organe denselben Befund wie bei dem sub 3 geschilderten Thiere. Der einzige Unterschied ist der, dass die Blase keinen blutig gefärbten Urin enthält.

Histologische Untersuchung: Stücke der Milz und der Leber von C und F werden nach Vorbehandlung mit Formol in steigendem Alkohol gehärtet und nach Einbettung in Paraffin geschnitten. Die Schnitte werden mit Hämatoxylin (Ehrlich) und Eosin gefärbt.

1. Die Milz von F. ist sehr blutreich. Dabei sind an vielen Stellen die einzelnen Erythrocyten nicht mehr deutlich von einander zu trennen; sie bilden vielmehr eine einzige durch Eosin roth gefärbte Masse. Gegenüber dem reichlichen Gehalt an rothen Blutkörperchen verschwinden die Pulpaelemente fast völlig. Man sieht auch nur spärliche Follikel. In diesen und zwar intracellulär, mehr aber noch extracellulär, findet sich viel Pigment.

Die Leber des gleichen Thieres erscheint sehr blutreich. Die Capillaren sind völlig erfüllt von rothen Blutkörperchen. An einzelnen Stellen finden sich Blutungen in das Gewebe, die zum Untergang der Leberzellenbalken geführt haben. In den Leberzellen ist viel Pigment eingelagert. Vielfach sind daneben in den Zellen Vacuolen (ausgelaugte Fetttröpfchen).

2. Die Leber des Flaschenthieres C unterscheidet sich von der zuvor beschriebenen nicht wesentlich: auch hier der grosse Blutreichthum, auch hier die Blutungen. Weniger beträchtlich ist die Pigment- und Fetteinlagerung.

Die Milz ist jedoch viel weniger schwer afficirt. Der Blutgehalt ist auch hier sehr gross, jedoch nicht in dem Maasse wie bei dem Brustthiere. Ueberall sind auch die einzelnen Erythrocyten deutlich von einander zu trennen. Die Follikel sind zahlreicher und grösser, die Pulpa ist viel zellreicher. Unter den Zellen fallen viele mit grossem Kern und reichlichem Protoplasma auf (Riesenzellen).



Tabelle des Körpergewichts, der eingespritzten Dosis und der Dosis berechnet auf 100 g Thier bei Versuch I:

	Körpergewicht	Dosis	pCt.
C	340 g	10 ccm	3
F	680 g	10 „	1,5
D	320 g	4 „	1,3
E	750 g	4 „	0,5

Die Dosis des ersten Versuches war zu gross gewählt worden. Die Thiere gingen nach Verlauf weniger Stunden zu Grunde. Wir waren deshalb nicht in der Lage, Beobachtungen über die Veränderungen, die sich durch die klinischen Untersuchungsmethoden feststellen liessen, intra vitam zu machen. Dies zu ermöglichen, wurde ein zweiter Wurf junger Hunde in den Versuch eingestellt.

Wurf einer kleinen Spitzhündin vom 10. 5. Zwei von den 4 Thieren dieses Wurfes werden am 15. 5. zur Einleitung der künstlichen Ernährung vom Mutterthiere getrennt (β, δ). Das Gewicht aller Jungen beträgt an diesem Tage:

α	315 g	rehbraunes Fell
β	310 g	
γ	315 g	weisses Fell
δ	315 g	

Die künstliche Ernährung wird in der oben beschriebenen Weise geleitet. Wir haben jedoch dieses Mal die Tagesportionen festgestellt und sie in der nachfolgenden Tabelle zusammengestellt.

Tabelle der aufgenommenen Rahmmengen:

Datum:	Thier β:	Thier δ:
18. 5.	90 g	100 g
19. 5.	100 g	90 g
20. 5.	95 g	65 g
21. 5.	85 g	88 g
22. 5.	—	40 g
23. 5.	—	88 g
24. 5.	—	110 g
25. 5.	—	140 g
26. 5.	—	90 g

Was das Ernährungsresultat anlangt, so haben wir bei diesem Wurfe keinen Todesfall als alleinige Folge der Kuhmilchverfütterung zu verzeichnen. Diese Thatsache erklärt sich wohl durch den Umstand, dass die Thiere um einige Tage länger dem Mutterthiere belassen wurden. Im Uebrigen unterscheiden sich die Flaschenthiere dieses Wurfes weder in ihrem Benehmen noch in ihrem Aeusseren von denen des ersten.

Das Hämolysin, das wir anwandten, war von einem anderen Hasen gewonnen. Sein Titer war jedoch derselbe wie bei dem ersten Versuche.

II. Versuch:

21. 5. Die rehbraunen Thiere α und β erhalten eine subcutane Injection von 1,0 ccm Hämolysin.

Gewicht der Brustthiere 514 g.

Blutuntersuchung des Brusthieres α am 21. 5. (vor der Injection): Erythrocyten 5120000, Leucocyten 10000.

22. 5. Erythrocyten 3136000. Bei der Färbung des Blutes zeigen sich zahlreiche, polychromatophile, spärliche kernhaltige Erythrocyten. Die Schleimhäute sind sehr blass. Das Thier ist elend uund saugt nicht mehr.



23. 5. Das Thier wird in der Frühe todt aufgefunden.

Im Blute sind jetzt zahlreiche kernhaltige, rothe Blutkörperchen; die Polychromatophilie ist nicht mehr so hervortretend.

Obduction: Die Bauchdecken sind entsprechend der Injectionsstelle ödematös. Bauchhöhle frei. Urin hell, klar, ohne Blutbeimischung, ohne Gallenfarbstoff.

Blut ist auffallend hell, wässerig, das Serum rubinroth.

Thymus weiss, Lungen und Herz sehr blass.

Milz mässig dunkel. Leber gross, enthält zahlreiche, dunkelblaurothe Stellen. In der Gallenblase viel dunkle Galle.

Niere blass, Rinde etwas breit.

Flaschenthier β: Gewicht am 21. 5. 336 g.

Blutuntersuchung: 5856000 Erythrocyten und 14400 Leucocyten.

22. 5. 4254400 Erythrocyten. Bei der Färbung ergeben sich nur spärliche polychromatophile, keine kernhaltigen rothe Blutkörperchen. Gewicht 345 g.

23. 5. 1494400 Erythrocyten, darunter einzelne kernhaltige und polychromatophile. Das Blut ist sehr wässerig und sehr hell. Bei der Entnahme erfolgt eine schwer stillbare Nachblutung.

Appetit schlecht. Das Thier will die Flasche nicht mehr nehmen und wird deshalb dem Mutterthiere wieder beigegeben, es hat jedoch nicht mehr die Kraft zu saugen.

Die Schleimhäute sind sehr blass, das Thier kann nicht mehr laufen und nicht mehr stehen.

Gewicht 347 g.

24. 5. 1331200 Erythrocyten, histologisches Bild wie am Tage zuvor.

Gewicht 307 g.

In der Nacht vom 24. 5. zum 25. 5. erfolgt der Exitus.

Obduction: Die Hautdecken sind sehr fettarm. Die Haut und die sichtbaren Schleimhäute sind deutlich icterisch verfärbt.

Bauchhöhle frei. Urin enthält kein Blut und keinen Gallenfarbstoff, viel Harnsäure und Spuren Albumins.

Lungen leicht icterisch. Herz enthält Cruor und eigenthümlich gelblich-rothes Serum. Herzfleisch blassgelb. Thymus blassweisslich.

Leber gross, icterisch. Milz mässig gross, blassroth.

Niere mit tief dunkelbraunrother Rinde, Mark blass.

Histologische Untersuchung: 1. Organe des Brustthieres α.

Niere bietet keine schwerere Störungen, nur findet sich stellenweise geringgradige trübe Schwellung der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen.

Thymus zeigt nichts Besonderes.

Leber ist sehr blutreich, die Capillaren sind weit und stark gefüllt.

Milz ist auch sehr blutreich, stellenweise finden sich Blutungen in die Substanz. Die Follikel anscheinend etwas spärlich, ziemlich zahlreiche Riesenzellen unter den Pulpazellen.

2. Organe des Flaschenthieres β.

An den Nieren fällt vor allem die Einlagerung von gelblichem Pigment in die Epithelien der Harnkanälchen auf. Dasselbe ist feinkörnig. Die Epithelien selbst sind vielfach geschwellt.

Thymus bietet nichts Bemerkenswerthes.

Leber ist bedeutend weniger blutreich als die des Brustthieres. Dagegen sind die Gallencapillaren erweitert und mit Galle gefüllt.

Milz ist eher etwas blutarm. Die Follikel sind kaum angedeutet; dagegen ist das Pulpagewebe gewuchert und ungewöhnlich reich an Riesenzellen, die zum Theil feinkörniges Pigment eingelagert enthalten.



Tabelle des Körpergewichts, der eingespritzten Dosis und der Dosis berechnet auf 100 g Thier bei Versuch II.

	Körpergewicht	Dosis	pCt.
α . .	514 g	1 ccm	0,19
β . .	336 g	1 „	0,29

Zusammenstellung der Zahlen der Erythrocyten:

	Brustthier α	Flaschenthier β
21. 5. . .	5,1 Millionen	5,9 Millionen
22. 5. . .	3,1 „	4,3 „
23. 5. . .	—	1,5 „
24. 5. . .	—	1,3 „

III. Versuch. Die weissen Thiere γ und δ, ein natürlich und, das letztere ein künstlich genährtes Thier erhalten am 21. 5. eine subcutane Injection von 0,25 Hämolysin.

Gewicht des Brustthieres 507 g.

22. 5. Starkes Zittern, wenig Fresslust. Die Bauchhaut (Ort der Injection) ödematös.

23. 5. Zahl der Erythrocyten 3240800, von ihnen sind ziemlich viele polychromatophil. Gewicht 488 g.

24. 5. Zahl der rothen Blutkörperchen 3900800, einzelne kernhaltige Erythrocyten erscheinen im Blut. Gewicht 538 g.

25. 5. Erythrocytenzahl 3289600. Histologisch derselbe Befund wie am 24. 5. Gewicht 579 g.

Wieder völliges Wohlbefinden.

Gewicht des Flaschenthieres δ 334 g.

22. 5. Allgemeinbefinden ist nicht gestört. Urin enthält kein Blut.

23. 5. Zahl der Erythrocyten 5830400, unter ihnen finden sich vereinzelte polychromatophile. Gewicht 367 g.

24. 5. Zahl der Erythrocyten 5270400, wenig mehr polychromatophile. Gewicht 401 g.

25. 5. Zahl der Erythrocyten 5004800; histologisch ein ähnlicher Befund. Gewicht 420 g.

Tabelle des Körpergewichtes, der eingespritzten Dosis und der Dosis berechnet auf 100 g Thier bei Versuch III.

	Körpergewicht	Dosis	pCt.
γ . .	507 g	0,25 ccm	0,049
δ . .	334 g	0,25 „	0,075

IV. Versuch. Dieselben Thiere werden am 25. 5. subcutan mit 0,75 ccm Hämolysin behandelt.

Das Brustthier γ wiegt an diesem Tage 579 g. Erythrocytenzahl 3289600.

26. 5. Erythrocytenzahl 1516800. Das Blut ist sehr hell und wässerig; in ihm finden sich jetzt zahlreiche kernhaltige rothe Blutkörperchen.

Das Thier ist sehr matt, die Athemfrequenz steigt auf 60.

Gewicht 579 g.

27. 5. Erythrocytenzahl 1254400, zahlreiche von diesen sind polychromatophil, erhebliche Grössenunterschiede unter ihnen. Gewicht 531 g.

28. 5. Erythrocytenzahl 1948800, enorm viele sind polychromatophil. Die Schleimhäute zeigen eine hochgradige Blässe. Gewicht 536 g.

29. 5. Erythrocytenzahl 1648000. Es circuliren jetzt zahlreiche kernhaltige rothe Blutkörperchen. Gewicht 590 g.

30. 5. Erythrocytenzahl 2290400. Wieder normale Athemfrequenz. Gewicht 623 g.

31. 5. Erythrocytenzahl 4387200. Die Zahl der polychromatophilen rothen Blutkörperchen ist beträchtlich gesunken; die hochgradige Anämie ist einer fast gewöhnlichen Färbung der Schleimhäute gewichen. Das Thier hat sich völlig erholt und kann am Leben erhalten werden.

Das Flaschenthier δ wiegt am Tage der Injection 420 g. Erythrocytenzahl 5004800.

26. 5. Erythrocytenzahl 2912000. Es finden sich unter den rothen Blutkörperchen nur einzelne kernhaltige. Das Thier ist sehr matt und hat keine Fresslust. Die Athemfrequenz steigt auf 84. Der Urin enthält kein Blut. Gewicht 431 g.

27. 5. Erythrocytenzahl 1720500. Jetzt treten viel mehr polychromatophile auf; dagegen sind nur wenig kernhaltige rothe zu finden. Die Schleimhäute sind inzwischen sehr blass geworden. Das Thier will heute die Flasche überhaupt nicht mehr nehmen. Da wir befürchten, es zu verlieren, geben wir es an diesem Tage um 10 Uhr Früh dem Mutterthiere bei, wo es bis zum 29. 5. 12 Uhr Mittags verbleibt, um von da ab wieder künstlich ernährt zu werden. Gewicht 432 g.

28.5. Erythrocytenzahl 2656000; ausserordentlich zahlreiche polychromatophile, die auch starke Grössenunterschiede aufweisen. Allgemeinbefinden besser; noch hochgradige Blässe. Athmung bedeutend weniger frequent, 50 in der Minute. Gewicht 446 g.

29. 5. Erythrocytenzahl 1574000. Gewicht 480 g.

30. 5. Erythrocytenzahl 3081200. Gewicht 460 g.

31. 5. Erythrocytenzahl 4739200. Auch qualitativ nähert sich jetzt das Blutbild wieder mehr der Norm. Die Zahl der polychromatophilen, sowie der kernhaltigen rothen Blutkörperchen sinkt wieder.

Das Thier hat sich auch sonst völlig erholt und wird am nächsten Tage für andere Versuche benutzt.

Es sei noch bemerkt, dass sich während der ganzen Dauer des Versuches im Urin nie Gallenfarbstoff nachweisen liess. Nur einmal, am 27. 5., gelang es im lange centrifugirten Harn vereinzelte rothe Blutkörperchen zu finden.

Tabelle des Körpergewichts, der eingeführten Dosis und der Dosis berechnet auf 100 g Thier bei Versuch IV.

	Körpergewicht	Dosis	pCt.
γ . .	580 g	0,75 ccm	0,13
δ . .	420 g	0,75 „	0,18

Tabelle der Blutkörperchenzahlen im Versuch III und IV.

	Brustthier γ	Flaschenthier δ
23. 5.	3,2 Millionen	5,8 Millionen
24. 5.	3,9 „	5,3 „
25. 5.	3,3 „	5,0 „
26. 5.	1,5 „	2,9 „
27. 5.	1,3 „	1,7 „
28. 5.	1,9 „	2,7 „
29. 5.	1,7 „	1,6 „
30. 5.	2,3 „	3,1 „
31. 5.	4,4 „	4,7 „

Versuche an Kaninchen.

Wurf einer Häsin vom 23. 5. Am 30. 5. werden von den 8 Thieren des Wurfes 4 zur künstlichen Ernährung vom Mutterthiere getrennt.

Den Thieren wird ebenso wie den jungen Hunden in 1 resp. 2 stündigen Pausen die Vollmilch gegeben. Nachts wird eine 7 stündige Pause gemacht. Von den so ernährten Thieren geht eines am 5. Tage nach dem Beginn des Versuches unter dysenterischen Erscheinungen zu Grunde. Ein anderes verlieren wir am 11. Tage, ohne dass sich schwere Störungen von Seiten des Darmtractus bemerkbar machten; auch die übrigen zwei gehen an demselben Tage ein. Nur diese beiden letzten sind mit hämolytischem Serum behandelt worden. Das Aussehen der künstlich genährten Thiere unterscheidet sich in charakteristischer Weise von dem der natürlich ernährten. Das Fell der ersteren ist eigenthümlich struppig, die Beine, speciell die Vorderbeine, sind verkrümmt, das Abdomen ist stark aufgetrieben.

Keines der Thiere überlebt, wie bereits erwähnt, den 12. Tag seit der Einleitung der Flaschenernährung. Aus diesem Grunde sind auch die letzten Versuche nicht mehr verwerthbar, weil wir nicht in der Lage sind, die Schädigungen, die allein durch die Ernährungsstörung herbeigeführt sind, von den durch die Zufuhr des Serums bedingten zu trennen. Wir müssen deshalb auch darauf verzichten, über den letzten Theil unserer Versuche ausführlich zu berichten. Bemerkenswerth erscheint nur noch, dass die schwere Ernährungsstörung an den Gewichtscurven der Thiere kaum zum Ausdruck kommt. Es erfolgt zwar in den ersten Tagen ein leichter Gewichtsabfall, an diesen schliesst sich aber eine continuirliche Zunahme an.

Das Hämolysin, das wir benutzten, war von Meerschweinchen gewonnen, die 7 mal, und zwar in Intervallen von zuerst 5 später 7 Tagen intraperitoneal mit Kaninchenerythrocyten behandelt worden waren. Das inactivirte Serum löste in einer Menge von 0,1 ccm in $^1/_{100}$ Verdünnung 0,5 ccm 5 pCt. Kaninchenblutkörperchen-Aufschwemmung unter Zusatz von Meerschweinchen-Complement.

Versuch I. 5. 6. Die hellgelben Kaninchen a' und b' erhalten eine subcutane Injection von 0,25 ccm Hämolysin.

Das Brustthier a' wiegt an diesem Tage 223 g.

Die Zahl der Erythrocyten beträgt an diesem Tage 4693400.

6. 6. Erythrocytenzahl 4710400. Allgemeinbefinden ungestört. Gewicht 226 g.

7. 6. Erythrocytenzahl 3974400. Gewicht 235 g.

Das Flaschenthier b' wiegt am 5. 6. 173 g.

Erythrocytenzahl 4646700.

6. 6. Keine genaue Zählung der rothen Blutkörperchen zu ermöglichen, jedenfalls besteht keine Verminderung ihrer Zahl. Gewicht 175 g.

7. 6. Erythrocytenzahl 5504000. Gewicht 187 g. Urin ohne Albumen und Sanguis.

Versuch II. 5. 6. Die weissen Kaninchen c' und d' werden mit 0,5 ccm Hämolysin injicirt.

Das Brustthier c' wiegt an diesem Tage 246 g.

Die Erythrocytenzahl beträgt 4617600.

6. 6. Erythrocytenzahl 3094000, Gewicht 256 g. Allgemeinbefinden gut.

7. 6. Erythrocytenzahl 4499200, Gewicht 266 g.

Das Flaschenthier d' wiegt 188 g.

Keine genaue Zählung der Blutkörperchen durchführbar.

6. 6. Erythrocytenzahl 5347200. Gewicht 193 g.

7. 6. Erythrocytenzahl 4175200. Gewicht 197 g. Urin enthält weder Blut noch Eiweiss.

Wir möchten nicht unterlassen, wenigstens summarisch noch über den Einfluss einer vierfachen Dosis bei den mit 0,25 ccm resp. einer 3 fachen Dosis bei den mit 0,5 ccm behandelten Thieren zu berichten.

Bei den ersteren sinkt die Erythrocytenzahl in ziemlich gleichmässiger Weise, bei den letzteren die des künstlich genährten in besonders hohem Maasse. Dabei ist



bei dem natürlich ernährten Thiere keinerlei Störung des Allgemeinbefindens zu erkennen, wohl aber bei dem andern.

Wir sind jedoch, wie schon oben hervorgehoben, geneigt, dies vielmehr auf die Schädigung durch die künstliche Ernährung zurückzuführen. Bezüglich der qualitativen Veränderungen an den rothen Blutkörperchen sei bemerkt, dass sie sich in ähnlicher Weise wie bei den Versuchen an Hunden einstellten. Nur beobachteten wir zahlreiche Erythrocyten mit basophiler Körnelung, die wir bei den Experimenten an den Hunden nicht gesehen haben.

Recapituliren wir nun kurz die Ergebnisse der Versuche. Wir haben bei unseren ersten 4, mit grossen Dosen behandelten Hunden alle dem Einfluss des hämolytischen Serums erliegen sehen. Es bot jedoch die Milz und auch der übrige Befund schwerere Veränderungen bei dem natürlich ernährten Thier. Im zweiten Versuche sinkt die Erythrocytenzahl bei dem kräftigen, wohlgenährten Brustthier schnell und erheblich; das Thier erliegt dem Eingriff innerhalb 2 mal 24 Stunden. Bei dem mit der gleichen Menge behandelten kleinen künstlich genährten Controlthier erfolgt die Reaction viel langsamer. Innerhalb 2 mal 24 Stunden, der Zeit, in der das Brustthier schon eingegangen war, ist überhaupt die Erythrocytenzahl erst gesunken. Es dauert fast 5 mal 24 Stunden, bis auch dieses Thier zu Grunde geht. Aehnlich verhalten sich auch die mit noch kleineren Serummengen behandelten weiteren Thiere. Auch hier fällt bei dem natürlich ernährten die Blutkörperchenzahl schnell und erheblich; bei dem künstlich genährten tritt nur langsam und weniger ausgiebig der Effect zu Tage. Bei der abermaligen Injection ist die Verspätung der Reaction noch daran erkennbar, dass die niederste überhaupt gefundene Zahl beim Flaschenthiere 2 mal 24 Stunden später angetroffen wird[1]).

Das Körpergewicht fällt bei dem natürlich ernährten Thiere jedesmal nach der Behandlung etwas, während an der Gewichtscurve des Flaschenthieres der Eingriff spurlos vorüber geht.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei den ersten Kaninchenversuchen. Besonders auffallend erscheint auch hier bei dem natürlich ernährten Thiere das Absinken der Erythrocytenzahl, während bei den künstlich genährten eine Steigerung der Zahl sich bemerkbar macht.

Es ergeben sich hier Analogien mit Beobachtungen Cantacuzènes. Es wirken Mengen bei dem einen Thiere als kleine, die bei dem anderen sich in Bezug auf ihre Wirkung als grosse erweisen.

Es ist somit eine Verschiedenheit im Verhalten natürlich und künstlich ernährter Thiere in stets gleichem Sinne beobachtet worden: das natürlich genährte Thier wurde durch den Eingriff schwerer geschädigt, als das künstlich genährte. Dieses Verhalten ist um so bemerkenswerther, als die Thiere stets mit absolut gleichen Dosen behandelt wurden, also die an Körpergewicht zum Theil sehr

1) Die Beurtheilung des Resultates bei der Reinjection wird dadurch etwas erschwert, dass wir nicht sicher wissen, ob beide Thiere im gleichen Stadium der Blutveränderung weiter behandelt wurden; es ist nicht ausgeschlossen, dass das natürlich genährte Thier sich schon wieder im Reparationsstadium befand, während bei dem andern erst die Blutkörperchenzahl im Sinken begriffen war.



erheblich rückständigen künstlich genährten Thiere mit relativ weit grösseren Dosen. Es ist ferner um so bemerkenswerther, als die Flaschenthiere durchwegs schon durch den Nährschaden in einen ungünstigen, ja zum Theil an sich schon lebensbedrohenden Allgemeinzustand versetzt worden waren. Jedem anderen Gifte wären sicher die Flaschenthiere viel eher erlegen, als die Brustthiere. Das auf den ersten Blick paradoxe Verhalten der Thiere dem Hämolysin gegenüber ist nur dadurch zu erklären, dass dieses Gift eben nicht für sich, sondern ausschliesslich unter Mitwirkung eines, dem gesunden Organismus innewohnenden Agens seine specifische Wirkung entfaltet. Wir stehen hier vor dem eigenartigen Falle, dass eine im Dienste wichtiger physiologischer Functionen stehende Körpersubstanz in Folge eines äusseren Eingriffes ihre Wirkung gegen den eigenen Organismus kehrt. Die Complemente werden — gewissermaassen irre geführt durch die eingebrachten hämolytischen Amboceptoren — zu Schädlingen und die Amboceptoren selbst derart zu einem merkwürdigen Gifte, das kräftige gesunde Brustthiere weit mehr als dystrophische Flaschenthiere schädigt.

Die Eingangs gestellte Frage aber wird dahin zu beantworten sein, dass bei den Flaschenthieren der actuelle und potentielle Complementbestand ein reducirter war; nur so ist die relative Begünstigung dieser Thiere im Hämolysinversuch zu erklären.

VI.

Zur operativen Behandlung gewisser Lungenkrankheiten (Emphysem und Tuberculose).

II. Theil.

Von

Ludwig Hofbauer (Wien).

(Mit 2 Abbildungen im Text.)

Im ersten Theile[1]) wurden einige normal- und pathologisch-physiologische Untersuchungen vorgeführt, welche erweisen, dass die Grundlagen für die operative Behandlung des Emphysems und der Tuberkulose nicht ohne Weiteres zu acceptiren seien. Ueberdies geben dieselben Hinweise auf physiologisch richtigere Wege für die Behandlung der in Rede stehenden Krankheiten. Dieselben sollen im Folgenden kurz skizzirt werden. Bei der

Spitzentuberkulose

wurde die Operation deshalb vorgeschlagen, weil diese Erkrankung die Folge einer durch mangelhafte Anlage der Rippenknorpel bedingten Verkürzung der oberen Rippenringe darstelle. Nun wurde aber im ersten Theile dargethan:

1. Ist die Verkürzung der oberen Rippen nicht ohne Weiteres als Ausdruck mangelhafter Anlage zu betrachten, sondern stellt (zum mindesten oft) lediglich die Folge insufficienter Bethätigung der oberen Rippen bei der Athmung dar. (Diese Beschränkung einer Atheminsufficienz auf die oberen Rippen erklärt sich nach den Darlegungen des ersten Theiles damit, dass die oberen Brustabschnitte fast nur bei vertiefter Athmung in Function treten.)

2. Die Verkürzung der oberen Rippenringe veranlasst zwar den sichtbaren phthisischen Habitus, ist jedoch nicht als Ursache für die Minderwerthigkeit der darunter gelegenen Lungenspitzen (im Sinne einer gesteigerten Disposition letzterer zur Tuberkulose) anzusehen. Vielmehr sind diese beiden Veränderungen Coeffekte und durch dieselbe Ursache, die insufficiente respiratorische Bethätigung, bedingt. (Da durch die Athmung die Blutversorgung und Lymphströmung der respiratorisch thätigen Lungenpartien eine ganz exquisite Steigerung erfährt, bedeutet respirato-

1) Diese Zeitschrift. Bd. IV.

rische Unthätigkeit eine Herabsetzung der Ernährung in den Lungenspitzen der mit denselben ungenügend Athmenden. Der phthisische Habitus ist als Coeffect der herabgesetzten Athmung bedingt durch mangelhafte respiratorische Bethätigung des oberen Thorax i. e. durch Wegfall der Athemreize während der Wachsthumsperiode.)

Dem entsprechend ergiebt sich, dass behufs Steigerung der respiratorischen Function der Lungenspitzen die Activirung tiefer Athmung eingeleitet werden muss, die Vornahme von Athemübungen, bei welchen eine verstärkte Action der oberen Brustabschnitte intendirt und controllirt wird.

Zu dieser Schlussfolgerung muss man selbst dann kommen, wenn man das mangelhafte Wachsthum der oberen Rippen als Folge angeborener mangelhafter Entwickelung ansieht und nicht als Folge mangelhafter Function. Auf jeden Fall wird die gesteigerte respiratorische Inanspruchnahme den Effect erzielen, dass die darunter liegenden Lungenpartien besser durchblutet und besser ernährt und gegen Infection widerstandsfähiger gemacht werden.

Durch solche Athemübungen wird überdies, falls es sich um jüngere Individuen handelt, das Wachsthum der betreffenden oberen Thoraxpartien angeregt. Wenn demgegenüber Freund meint, durch Athemübungen werden die Knorpelanlagen nicht wesentlich verändert und „demgemäss können Athemübungen den durch Knorpelverkürzung in der oberen Apertur stenosirten, phthisischen Thorax in keiner Weise verändern"[1]), so spricht gegen diese rein theoretische Annahme nicht bloss die Erfahrung der Kinderärzte (s. Fränkel, cit. im I. Theil, S. 206), sondern auch die geläufigen theoretischen allgemeinen physiologischen Vorstellungen. Selbst wenn (was, wie gesagt, noch lange nicht bewiesen ist) die Knorpelverkürzung auf mangelhafter Anlage beruhte, so ist es doch leicht verständlich und hat viele Analoga zur Seite, dass selbst mangelhaft angelegte Organe durch systematische Functionssteigerung in Folge der gesteigerten Wachsthumsreize sich gut entwickeln.

Werden solche Athemübungen während der Wachsthumszeit gemacht, dann wird dauernder Nutzen geschaffen dadurch, dass die oberen Thoraxabschnitte normal sich entwickeln, die Lungenspitzen dauernd besser durchblutet werden, weil ihre Blutgefässe in Folge der häufigen Hyperämisirung sich besser entwickeln.

Wenn hingegen nach Abschluss der Wachsthumsperiode die Athemübungen einsetzen, so kann dieser dauernde Nutzen kaum erzielt werden; nur für die Dauer der Athemübung wird bessere Durchblutung und Ernährung der Lunge erzielt, bis auf den dauernden Nutzen, dass durch die Bahnung dieser Athembewegung (Exner) dieselbe weiterhin leichter auslösbar bleibt.

Nur in den Fällen, welche in Folge von Verknöcherungen anatomisch begründete Behinderung der respiratorischen Beweglichkeit der oberen Thoraxpartien aufweisen, muss der Chirurg eingreifen, um diese

1) Diese Zeitschrift. Bd. IV. S. 217.



Beweglichkeitsbehinderung zu eliminiren. Bei der Verknöcherung der Rippenknorpel[1]) und ebenso bei Immobilisirung des Sternalwinkels[2]) können nämlich die Inspirationsmuskeln der oberen Thoraxabschnitte sich nicht bethätigen, sie können keine Hyperämie der Lunge erzielen. In solchen Fällen allerdings muss chirurgisch die Starre des oberen Thorax beseitigt werden, um dann erst durch Athemübungen die gewünschte Hyperämie der Lunge zu erzielen und auf dem Wege der consecutiven besseren Gewebsernährung die Tuberculose wirksam zu bekämpfen, wie beispielsweise in dem Falle von Kausch[3]). Selbstredend dürfen hierbei die Athemübungen nur mit allen Cautelen aufgenommen werden. Die eigentliche Domäne der Athmungsgymnastik stellen nämlich die Fälle von phthisischem Habitus vor Etablirung tuberculöser Infection dar. Dieselben sollen — in Berücksichtigung des Vorangehenden — womöglich vor Abschluss der Wachsthumsperiode behandelt werden, um **bleibenden** Nutzen: Verschwinden des phthisischen Habitus und dauernde Kräftigung der Lungenspitzen zu erzielen.

Während die chirurgische Behandlung der Spitzentuberculose in den letzterwähnten Fällen am Platze ist, weil sie den bis dahin brach gelegten Inspirationsmuskeln Gelegenheit schafft, entsprechende Effecte zu erzielen, kann die für das

Emphysem

vorgeschlagene Mobilisation des Thorax durch chirurgischen Eingriff kaum jemals nöthig werden. Sie erübrigt sich schon deshalb, weil hier nicht so wie in den vorerwähnten Fällen durch die Operation normale Bewegungsmechanismen wieder möglich gemacht, sondern im Gegentheil Verhältnisse geschaffen werden, welche den physiologischen völlig entgegengesetzt sich erweisen.

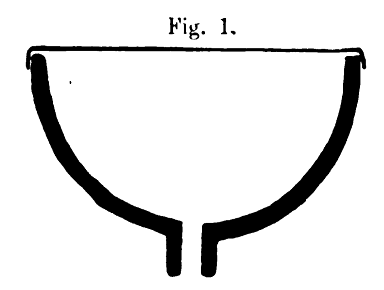
Normaler Weise wird der obere Brustkasten von den Inspirationsmuskeln bewegt und geweitet. Ist durch pathologische Veränderung der normaliter beweglichen Theile (Rippenknorpel, Sternalgelenk) die Beweglichkeit des knöchernen Thorax unmöglich gemacht, dann erstrebt und erzielt der Chirurg durch Operation die Restitutio ad integrum (seitens der unbeweglich gewordenen Theile). Die Ausathmung hingegen wird selbst dann, wenn die Rippen im physiologischen Ausmaasse beweglich sind, nicht dadurch vertieft, dass die Rippen gegen das Thoraxcentrum gepresst werden, sondern lediglich in der Form, dass das Zwerchfell in das Thoraxinnere hineingetrieben wird. Davon kann man sich leicht überzeugen, wenn man vertiefte Ausathmung in Form eines Hustenstosses versucht und hierbei die Hände auf den Brustkasten einerseits, auf die Bauchwand andererseits legt. Die Rippen werden beim Hustenstoss dem Thoraxcentrum nicht angenähert. Bloss die Bauchmuskulatur besorgt die Luftaustreibung, indem

1) Z. B. der Fall von Kausch, Deutsche med. Wochenschr. 1907.
2) S. diesbez.: Rotschild, Der Sternalwinkel. Frankfurt 1900.
3) l. c.

sie durch straffe Contraction die Baucheingeweide in die Diaphragmakuppel presst.

Dieser Exspirationsmodus erweist sich auch bei rein mechanischer Betrachtung als der denkbar beste, ausgiebigste. Gleicht doch der Brustkasten einer aus hartem Material gefertigten Schale mit Ausführungsrohr, deren breite Mündung durch eine elastische Membran verschlossen ist (s. Fig. 1.). Um aus einer solchen Kapsel Luft auszutreiben, würde wohl Niemand sich bemühen, die harten Wände der Kapsel gegen das Centrum derselben zu treiben und die Kapsel zu diesem Behufe zu zertrümmern; durch Eindrücken der elastischen Membran werden weitaus leichter stärkere Effecte erzielt. Das Zwerchfell stellt eine exspiratorisch vollkommen schlaffe Membran dar, welche die breite Oeffnung des einer solchen Schale ähnlichen knöchernen Thorax verschliesst, der Action der Bauchmuskeln, resp. der consecutiven Vorwölbung gegen das Thoraxinnere keinerlei wesentlichen Widerstand entgegensetzt. Die Luftaustreibung auf diesem Wege ist daher sicherlich schon aus mechanischen Gründen als die rationellste anzusehen.

Fig. 1.



Beim Emphysem nun stellt die Luftaustreibung das therapeutische Ziel dar. Um dieses zu erreichen, wird es sich schon aus mechanischen Gründen empfehlen, nicht den knöchernen Thorax anzugreifen. Ueberdies lässt sich durch Uebungsbehandlung so leicht Bahnung und Stärkung der abdominalen Exspiration erreichen[1]) und werden bei Mobilisirung der Rippen den physiologischen diametral entgegengesetzte Verhältnisse geschaffen. An dieser Auffassung ändert auch der Einwurf wenig, dass durch Hochtreibung des Zwerchfells lediglich eine Verbesserung der Ausathmung erzielt werde (Kraus), beim Emphysem jedoch auch die Einathmung erschwert sei und eine Besserung derselben durch Zwerchfellhochtreibung nicht zu erzielen sei, wohl aber durch Mobilisirung der Rippen. Dieser Einwand entfällt schon mit Rücksicht darauf, dass das exspiratorisch hochgetriebene Zwerchfell bei seiner darauf folgenden inspiratorischen Contraction einen um so weiteren Weg zurückzulegen hat, um zu seiner Inspirationsstellung zu gelangen. Vertiefung der Einathmung bei der Uebungsbehandlung des Emphysems resultirt fernerhin deshalb, weil letztere die Lungen, welche durch die starke Blähung weiterer inspiratorischer Füllung unfähig wurden, von ihrer Restluft theilweise befreit, wodurch weiterhin die inspiratorische Blähung erleichtert wird.

1) S. diesbez.: Uebungsbehandlung des Lungenemphysems. Zeitschr. f. physik. u. diätet. Therapie. Januar 1908.



Für die Richtigkeit dieser Deductionen sprechen Thierversuche, welche E. Aron[1]) vor Jahren schon durchgeführt hat. Trotzdem bei denselben nicht, wie bei der Uebungsbehandlung, bloss exspiratorisch der abdominale Druck gesteigert war, wurde die Athmung durch denselben wesentlich gebessert. Dieser Autor übte nämlich bei Kaninchen, deren intratrachealer und intrapleuraler Druck gemessen und verzeichnet wurde, manuell Thorax- und auch abdominale Compression aus.

„Der Effect jeder Compression (sc. des Thorax) ist an den Curven deutlich erkenntlich und ist natürlich auch bei den Druckmessungen sehr wohl nachweisbar . . . Ich möchte noch besonders hervorheben, dass wir bei unseren Experimenten den Thorax sehr energisch comprimirten mit einer Kraftentfaltung, welche wir kaum je wohl beim Menschen aufzubieten wagen würden. Wenn wir dann noch bedenken, dass der Thorax eines Kaninchens sehr zart und nachgiebig ist, so werden wir wohl schliessen dürfen, dass der Effect einer Thoraxcompression beim Menschen mit viel weniger nachgiebigem und viel muskelstärkerem Thorax ein noch wesentlich geringerer sein wird . . .

Tabelle F (nach E. Aron, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54).

23. Juni 1902 Kaninchen mm Hg

Compression des Thorax						Compression des Bauches					
Intratrachealer Druck			Intrapleuraler Druck			Intratrachealer Druck			Intrapleuraler Druck		
Inspir.	Exspir.	Differenz	Inspir.	Exspir.	Differenz	Inspir.	Exspir.	Differenz	Inspir.	Exspir.	Differenz
— 1,73	+ 0,74	2,47	— 3,47	— 1,40	2,07	— 1,55	+ 2,29	3,84*	— 3,33	— 0,67	2,66
— 1.80	+ 0.92	2,72	— 3.62	— 1,37	2,25	— 2.52	+ 0,94	3.46	— 4,00	— 1.22	2,78
— 1,87	+ 0,76	2,63	— 3.60	— 1,40	2,20	— 1,49	+ 0,95	2,44	— 3.47	— 1,19	2,28
— 1,73	+ 0.97	2,70	— 3,53	— 1,22	2,31	— 1,49	+ 0,88	2,37	— 3,38	— 1,21	2,17
— 2,12	+ 1,55	3,67*	— 4,07	— 1,15	2,92	— 1.44	+ 2,45	3,89*	— 3,42	— 0,50	2.92
— 1.35	+ 1,06	2.41	— 3,20	— 1,21	1,99	— 2,48	+ 0.95	3,43	— 3,89	— 1.21	2,68
— 1,85	+ 1.01	2,86	— 3,65	— 1,35	2,30	— 1,58	+ 1,03	2,61	— 3.47	— 1,15	2,32
— 1,87	+ 0,86	2.73	— 3.60	— 1,40	2,20	— 1,73	+ 1,15	2,88	— 3,47	— 1.15	2,32
— 1.69	+ 0,94	2,63	— 3,38	— 1,42	1,96	— 1,87	+ 1,04	2,91	— 3.67	— 1.22	2,45
— 1.58	+ 0.90	2,48	— 3,07	— 1,39	1,68	— 1,53	+ 0,94	2,47	— 3,24	— 1,17	2,07
— 1,31	+ 2,29	3,60*	— 3,02	— 0,94	2,08	— 1,46	+ 0,88	2.34	— 3.20	— 1.22	1,98
— 2,03	+ 0,65	2,68	— 3,60	— 1,75	1,85	— 1,44	+ 2.38	3,82*	— 3.26	— 0.32	2,94
— 1,28	+ 0,86	2,14	— 3,28	— 1.42	1,86	— 2.34	+ 0.77	3,11	— 3,80	— 1,40	2,40
— 1.28	+ 2,39	3,67*	— 3.19	— 0,68	2,51	— 1,44	+ 0.97	2.41	— 3,42	— 1.21	2,21
— 2,16	+ 0,65	2,81	— 3,46	— 1,93	1,53	— 1,46	+ 0,83	2,29	— 3.20	— 1,22	1.98
— 0.63	+ 1,01	1,64	— 3,01	— 1,40	1,61	— 1,48	+ 3,06	4.54*	— 3,28	— 0.29	2,99
— 1,04	+ 0,40	1,44	— 2,20	— 2,05	0,15	— 2,59	+ 0.68	3.27	— 3,98	— 1,39	2,59
— 0,77	+ 0,72	1.49	— 2,90	— 1,71	1,19	— 1,48	+ 0.70	2.18	— 3,33	— 1,33	2,00
— 1,08	+ 0,68	1,76	— 3,08	— 1,75	1,33	— 1,46	+ 0.85	2,31	— 3,37	— 1.22	2.15
— 1.22	+ 1,08	2,30	— 3,20	— 1,13	2,07	— 1,49	+ 2.92	4,41*	— 3,35	— 0,27	3,08
— 0,95	+ 1.30	2,25*	— 1,76	— 1,12	0,64	— 2,59	+ 0.73	3.32	— 3,96	— 1,22	2.74
— 2,09	+ 0.67	2,76	— 3,44	— 1,44	2.00	— 1,58	+ 0.90	2,48	— 3,56	— 1,21	2,35
— 1,64	+ 1,55	3,19*	— 3,47	— 1,08	2,39	— 1,31	+ 2,92	4,23*	— 3,17	— 0.00	3.17
— 0,97	+ 2,07	3,04*				— 1,40	+ 3,31	4.71*	— 3,02	— 0,25	2.77
— 0,92	+ 2.20	3.12*				— 0,94	+ 1,26	2,20*	— 3,59	— 0,63	1.96
— 0,90	+ 2,02	2,92*				— 1.62	+ 3,44	5,06*	— 3.38	— 0.32	3,06
— 0,94	+ 1,76	2,70*				— 1,44	+ 2,38	3,82*	— 3,10	— 0,58	2,52
						— 1,40	+ 2,39	3.79*	— 3,19	— 0.59	2,60

Die jedesmalige Thoraxcompression resp. Bauchcompression wurde durch einen * markirt.

1) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54.



Diesem Versuche über die Wirkung der Thoraxcompression reihte ich einen anderen an: Wie die Athmung beeinflusst wird, wenn man statt des Thorax das Abdomen manuell comprimirt. Nach unserem Kaninchenexperimente gelingt es, wie die erhaltenen Curven so wie die Druckmessungen (cf. Tabelle F, 2. Abschnitt) erweisen, durch manuelle Compression des Bauches die Athmung stärker zu beeinflussen als bei Compression des Brustkorbes. Bei Compression des Abdomens erreichen wir es, den intrapleuralen Druck exspiratorisch sogar dem Nullpunkte sehr bedeutend zu nähern, zuweilen sogar gleich Null zu machen. Auch der Athemeffect wird ein grösserer. Der Einfluss einer Bauchcompression auf die Athmung ist also viel wirksamer als eine Thoraxcompression. Das Abdomen setzt einer Compression keine knöchernen Widerstände entgegen wie der Thorax. Die Muskelwiderstände, welche unter Umständen recht beträchtliche sein können und volle Beachtung verdienen, kommen sowohl bei dem Brustkorbe wie auch bei dem Bauche in Betracht und werden besonders bei muskelstarken Individuen den Effect einer manuellen Compression fast aufheben können . . . Physiologisch dürfte jedenfalls die Compression des Abdomens nach unsern Versuchen am Thiere wirksamer und aussichtvoller sein als die des Thorax. Auch beim Menschen werden wohl die Verhältnisse sehr ähnlich liegen, wie aus dem Besprochenen hervorgeht."

Förderung der Ausathmung durch Hochtreibung des Diaphragmas erweist sich nach den Resultaten aller diesbezüglichen Experimente als physiologisch richtiger und wirkungsvoller als die durch Mobilisirung oder Compression des knöchernen Thorax erzielte.

Ueberdies ist zu Gunsten der Uebungsbehandlung (im Gegensatze zur thoracalen Förderung der Athmung) hervorzuheben, dass die consecutiven Herzbeschwerden der Emphysematiker wohl günstig durch die abdominale Athmungssteigerung beeinflusst werden, zu welchem Urtheil man auf Grund der vorliegenden Experimentalarbeiten wohl berechtigt sein dürfte. Durch die Förderung der abdominalen Exspiration und die damit zusammenhängende Förderung der Zwerchfellsbewegungen wird nämlich der günstige Einfluss, welchen die Athmung auf die Blutbewegung ausübt[1]), ganz wesentlich unterstützt, während die Steigerung der costalen Athmung viel weniger hierbei in Betracht kommen kann. Für die Richtigkeit dieser Darlegungen sprechen wohl Experimente, welche ergeben, dass die respiratorischen Blutdruckschwankungen (dieser sichtbare Ausdruck der Unterstützung der Herzarbeit durch die Athmung) fast lediglich von der Zwerchfellbewegung abhängig sind. Schweinburg hat in einer vor längerer Zeit erschienenen Arbeit[2]) dargethan, dass der Einfluss der Athmung auf die Circulation nahezu lediglich abhängig sei von der Zwerchfellsbewegung.

Er kommt auf Grund seiner Versuche zu dem Schlusse, „dass mit der Lähmung des Zwerchfells die respiratorischen Blutdruckschwankungen ganz oder nahezu verschwinden und hieraus kann wohl mit Sicherheit geschlossen werden, dass die Action des Zwerchfells sich zum mindesten in sehr hohem Grade an dem Zustandekommen dieser Schwankungen betheiligt".

1) S. diesbzgl. Herzmuskelkraft und Kreislauf. Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 13.

2) Arch. f. Anat. u. Physiol. 1881.



„Um nun zu entscheiden, ob der Ausfall der Blutdruckschwankungen nach der Phrenicusdurchschneidung auf jenen Aenderungen beruhe, welche oberhalb des Zwerchfells, d. i. im Thoraxraume oder unterhalb derselben, d. i. im Bauchraume sich geltend machen, musste untersucht werden, wie sich bei Eröffnung der Bauchhöhle die respiratorischen Blutdruckschwankungen gestalten. Durch die Eröffnung der Bauchhöhle werden nämlich nur die intraabdominalen Druckschwankungen beseitigt, die Aenderungen des Lungenvolumens aber müssen sich gleich bleiben. Wie nun Fig. 4a und 4b, die einem diesbezüglichen Versuche entnommen sind, lehren, sind hier die respiratorischen Blutdruckschwankungen auffallend geringer als die vor der Eröffnung beobachteten.

Es kann also keinem Zweifel unterliegen, dass an dem Ausfalle der respiratorischen Blutdruckschwankungen nach der Phrenicusdurchschneidung nur unterhalb des Zwerchfelles eingetretene Aenderungen Schuld tragen."

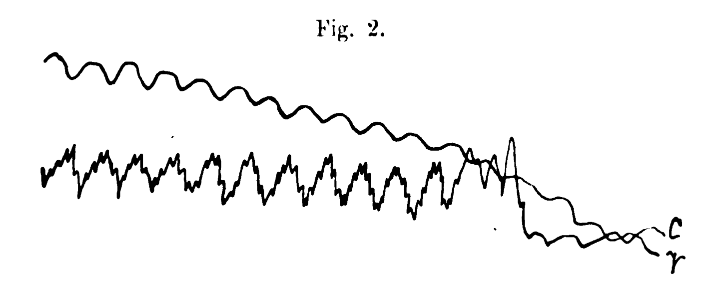
Wenn weiterhin Schweinburg meint, dass einerseits die Förderung des Blutzuflusses zum Herzen die inspiratorische Blutdrucksteigerung bedingen könne, andererseits jedoch die Blutabflusserschwerung durch Compression des Splanchnicusgebietes und im Letzteren den wesentlichen Entstehungsgrund gefunden zu haben meint, so muss dem entschiedenst entgegengetreten werden.

Die Förderung der Blutlaufes kommt vielmehr nahezu lediglich durch inspiratorische Steigerung des venösen Abflusses, insbesondere aus den infradiaphragmalen Organen zu Stande. Von einer Erschwerung des arteriellen Blutabflusses in das Splanchnicusgebiet hingegen, welche in Folge der inspiratorischen Steigerung des abdominalen Druckes eintreten soll, kann kaum die Rede sein. Bei den geringen Druckwerthen, welche im venösen Abflusssystem, insbesondere so nahe dem Herzen, wie es bei den abdominalen Venen der Fall ist, herrschen, bedeutet die inspiratorische Drucksteigerung im Abdomen eine Steigerung des Venendruckes um ein Mehrfaches seiner Grösse. Bei dem ziemlich hohen Druck in der Aorta abdominalis und ihren Aesten kann Steigerung des auf dem Gefässe lastenden Druckes um den geringen Werth kaum in Betracht kommen. Hierbei muss weiterhin darauf hingewiesen werden, dass im gleichen Sinne auch noch die Verschiedenheit in der Wanddicke der Arterien und Venen wirkt. Die dicke Arterienwand setzt dem von aussen einwirkenden abdominalen Druck vielmehr Widerstand entgegen als die so dünne Venenwand.

Dass in der That nicht die Erschwerung des Abflusses in die Bauchgefässe die respiratorischen Druckschwankungen im arteriellen System hervorrufe, sondern der vermehrte Zufluss des venösen Blutes (hauptsächlich aus den Bauchorganen), bedingt durch die Erhöhung des intraabdominalen Druckes einerseits, des negativen Druckes im Thorax andererseits, erweisen Versuche, bei welchen die Aorta oberhalb des Zwerchfells comprimirt oder ligirt wird. Bei denselben bleiben trotz dieser Ligatur die respiratorischen Druckschwankungen im vollen Ausmaasse erhalten (s. Fig. 2).

Wäre die Annahme richtig, dass die respiratorischen Blutdruckschwankungen auf der durch inspiratorische Steigerung des abdominalen

Fig. 2.



(Nach Kauders, Zeitschrift für klinische Medicin. Bd. 21.)
C = Carotisdruck, V = Druck im linken Vorhof.
Trotz Aortencompression bleiben die respiratorischen Druckschwankungen im venösen und arteriellen Kreislauf erhalten.

Druckes veranlassten Erschwerung des Blutabflusses in die Bauchgefässe beruhe, dann müssten die respiratorischen Blutdruckschwankungen in dem Momente aufhören, wo durch Ligatur der Aorta oberhalb des Abganges der Bauchgefässe jeder Einfluss derselben auf den Druck in den oberhalb der Ligatur gelegenen Gefässbezirken wegfallen muss. Da jedoch trotz dieses Eingriffes die respiratorischen Blutdruckschwankungen sowohl im venösen als auch im arteriellen System erhalten bleiben, muss diese Blutdruckschwankung durch Verbesserung des venösen Zuflusses zum Herzen bedingt sein. Abdominale Athmung besitzt einen fördernden Einfluss auf die Blutbewegung. Derselbe ist hauptsächlich auf die Zwerchfellsbewegung zu beziehen und dem entsprechend dürfte der Schluss berechtigt sein, dass die bei der Uebungsbehandlung activirte Förderung der Bauchathmung gleichzeitig eine Unterstützung der Herzarbeit bedeutet.



VII.

Aus dem k. k. Institut für allgemeine und experimentelle Pathologie in Graz.

Ueber Herzinsufficienz.

Von

Privatdocent Dr. **Hans Eppinger** und Dr. **Erich von Knaffl.**

(Hierzu Tafel I.)

Es können tiefgreifende Veränderungen am Klappenapparat des Herzens ausgebildet erscheinen, ohne dass es zu einer schwerwiegenden Störung im gesammten Kreislauf kommen muss. Auch im Experimente, wo es in der Hand des Einzelnen gelegen ist, das normale Spiel der zur Bewegung des Blutes dienenden Vorrichtungen, nämlich der Herzklappen zu stören, sehen wir kaum jene schweren Erscheinungen auftreten, wie sie bei herzklappenkranken Individuen leider nur zu oft zu beobachten sind. Fast nie tritt bei Thieren sofort nach Durchstossung z. B. der Aortenklappen irgend welche Insufficienzerscheinung auf. Sowohl beim Menschen als auch im Thierexperimente müssen einzelne Herzabschnitte mehr Kraft aufbieten, um der Mehrarbeit, die sich durch die Undichte der Klappen ergiebt, nachzukommen. Diese Ausgleichsvorrichtung steht aber jedem Herzen zur Verfügung und auf sie allein kommt es an, wie sich der durch den Herzklappendefect geschädigte Organismus weiterhin verhält.

An jedes gesunde Herz können bis zu einem gewissen Grade höhere Forderungen an Arbeitskraft herantreten, und kommt auch denselben jeder intacte Herzmuskel durch Steigerung seiner Kraft leicht nach. Gehen aber diese Erfordernisse an Mehrarbeit über das Durchschnittsmaass des alltäglich Nothwendigen, und währen sie, was besonders wichtig ist, ununterbrochen, wie solche Bedingungen ganz besonders bei Klappenfehlern gegeben sind, dann muss der Herzmuskel, um dieser dauernden Ueberlastung nur halbwegs nachzukommen, in sich erstarken, d. h. er hypertrophirt. Auf diese Weise können anatomisch schwere Klappenfehler durch viele Jahre hindurch ohne nennenswerthe Circulationsstörungen und mit solchen verbundene Begleiterscheinungen vertragen werden, d. h. sie sind unter diesen Verhältnissen compensirt, und es verhält sich ein solches Herz, wenigstens bis zu einem gewissen Zeitpunkte, wie ein normales, das seine Arbeit ohne Benachtheiligung



des Gesammtorganismus zu leisten im Stande ist. Indem, so weit sich die Verhältnisse am Klappenapparate anatomisch absehen lassen, oft viel geringgradigere Klappendefecte von viel schwerwiegenderen Erscheinungen begleitet werden, erscheint es einerseits überflüssig, eine Unterscheidung zwischen schweren und leichten Klappenfehlern zu treffen. Andererseits aber erscheint die Beurtheilung der Musculatur des Herzens als ausserordentlich wichtig, indem man doch stets auf die Function des Herzmuskels zurückgreifen muss. In der Musculatur ist ja die eigentliche Kraft zur Bewältigung der täglichen Herzarbeit einbegriffen, und sie muss vor Allem berücksichtigt werden, wenn man sich vorstellen will, dass durch sie auch jene schweren Druckschwankungen, die bei jedem Klappenfehler entstehen, dauernd beglichen werden sollen. In vielen Fällen sieht man aber, dass bald früher, bald später die wenn auch kräftige Herzpumpe ihrer gesteigerten Aufgabe, die sie anfänglich noch recht gut bewältigen konnte, nicht mehr nachkommt, indem sie immer weniger und weniger Flüssigkeit aus der Peripherie schöpft, so dass schliesslich der Organismus unter der Last der rückständigen Flüssigkeitssäule einerseits, und andererseits wegen der Unmöglichkeit des nothwendigen Sauerstoff- und Kohlensäure-Transportes zusammenbricht bezw. zu Grunde geht.

Aber auch im compensirten Stadium eines Herzfehlers kann eine gewisse Minderwerthigkeit der, wenn auch massigen Herzmusculatur beobachtet werden. Denn vergleicht man die Leistungsfähigkeit eines mit Klappenfehler behafteten, compensirten Herzens mit der eines normalen, so lehrt die Erfahrung, dass ihre Grenzen viel enger gesteckt sind, als wie unter gewöhnlichen Verhältnissen. Trotz Hypertrophie, die sich nur zubald in Gefolge eines Klappenfehlers ausbildet, erscheint die Werthigkeit des Herzens herabgesetzt; denn es ist nicht allen excessiven Anforderungen, die herantreten, gewachsen; es ermüdet früher als das eines gesunden Individuums.

Auf Grund von klinischen Erfahrungen wissen wir, dass sowohl das gesunde als auch und noch mehr das klappenkranke Herz doch auch das eine oder andere Mal insufficient werden kann, und zwar dann, wenn die eventuellen Anforderungen an den Herzmuskel die maximale Leistungsfähigkeit desselben überschreiten, oder was dasselbe ist, wenn die Accommodationsbreite, die dem Herzen zur Verfügung steht, geringer wird. Es sinkt die Herzkraft bis auf oder gar bis unter das zur Erhaltung des Kreislaufes in der Ruhe nöthige Maass. Es ist gleichgiltig, welcher Anschauung man sich anschliesst, nämlich ob der hypertrophische Herzmuskel im Stadium der Compensation die gleiche Accommodationsbreite besitzt, wie ein normaler, oder nicht. Sicherlich steht die Thatsache fest, dass hypertrophische Herzen leichter erlahmen als gesunde, und dass es in diesen Fällen häufiger zu Compensationsstörungen kommen kann. Ich brauche nur an die gar nicht so seltene Thatsache zu erinnern, dass bei übermässiger, in förmlichem Missverhältnisse zur Ursache stehender Hypertrophie des Herzens sich eine klinisch bedrohliche, ja tödtliche Herzinsufficienz einstellen kann. Deswegen muss man leider sagen, dass jedem hypertrophischen Herzmuskel eine bedenkliche



Prognose gestellt werden muss, gleichgültig ob man es mit einer Hypertrophie bei einem Klappenfehlerherzen oder mit einem Herzen eines Nephritikers oder Arteriosklerotikers zu thun hat. Stets muss man auf der Hut sein, denn nur zu leicht versagt ein solches hypertrophisches Herz bei Gelegenheiten, die sonst ein gesundes Herz spielend überwindet.

Gerade aber die Thatsache, dass der hypertrophische Herzmuskel nur zu leicht der Möglichkeit einer Insufficienz ausgesetzt ist, hat es mit sich gebracht, dass man die Hypertrophie an und für sich mit der Insufficienz in Zusammenhang bringen, beziehungsweise als gleichbedeutend erachten wollte, so zwar, dass bereits in dem Zunehmen der Muskelmasse der Keim zur Entstehung der Störung der Herzthätigkeit gelegen sein sollte. So schlimm ist das nicht, denn wenn dem so wäre, so könnte man es kaum verstehen, warum oft stark hypertrophirte Herzen z. B. die der Nephritiker häufig viele Jahre hindurch keinerlei Zeichen einer wesentlichen Störung darbieten, während schon bei ganz geringfügigen Klappenfehlern, nach kurzem Bestande, ohne dass es zu einer ausgesprochenen Hypertrophie gekommen wäre, die Herzkraft abfällt. Denn Hypertrophie ist doch gewiss ein Reparationsvorgang und insofern ein förmlich physiologischer Akt der Muskelerstarkung, mit welcher nicht sofort die Vorstellung eines krankhaften Vorganges verbunden zu sein braucht; man könnte im Gegentheil sagen: nur solange, als die reine Hypertrophie besteht oder eventuell zunimmt, kann Compensation bestehen.

Die Frage nach den eigentlichen Ursachen der Insufficienz des Herzmuskels ist oft aufgeworfen worden, und die Beantwortung ist fast ebenso oft verschieden ausgefallen. Die Ursache davon liegt darin, dass in häufigen Fällen von Herzinsufficienz ein anatomisches Substrat für dieselbe mit den bis jetzt bekannten Mitteln nicht nachgewiesen werden kann, so dass unterschiedlichen Deutungen Raum geschaffen wird. Allerdings ist es dem Kliniker ziemlich leicht, zu entscheiden, ob derzeit das Herz compensirt ist oder nicht, wogegen es den pathologischen Anatomen recht schwer, bis unmöglich werden kann, dem Leichenherzen allein abzulesen, ob es seiner Aufgabe als Druck- und Saugpumpe intra vitam voll und ganz, oder nicht nachgekommen ist. Sind einmal sicht- und greifbare Folgeerscheinungem am Herzen selbst und insbesonders am Körper, wie z. B. Hydrops, zu entnehmen, dann ist es leicht zu bestimmen, bis zu welchem Grade das Herz seiner Aufgabe nicht nachgekommen ist.

Die Thatsache, dass der hypertrophische Herzmuskel leichter erlahmt, hat Martius (1) in der Art zu erklären gesucht: das hypertrophische Herz versagt deshalb leichter, weil es höheren Ansprüchen gegenüber weniger an Reservekraft zuzusetzen hat; und es besitzt trotz seiner Hypertrophie weniger Reservekraft, weil die durch den Klappenfehler dauernd für die blosse Unterhaltung des Kreislaufes in Anspruch genommene Energiemenge grösser ist, als der Zuwachs an Kraft durch die Hypertrophie. Es wird dabei nicht vorausgesetzt, dass der hypertrophische Muskel minderwerthig sei, sondern bloss angenommen, dass

der Muskel um so schneller versagt, je häufiger und je länger er maximal oder nahezu maximal angestrengt wird. Wenn auch die Anschauungen von Martius in vieler Beziehung, speciell wenn man die klinischen Erfahrungen berücksichtigt, verständlich sind, so muss man sich trotzdem sagen, dass sie doch nur den Werth einer Hypothese beanspruchen, für die ein exacter Beweis aussteht. Die Leipziger Kliniker, vor allem Krehl (2) und Romberg (3) unterzogen sich der grossen Mühe, die unterschiedlichen Herzen, die während des Lebens Zeichen der Insufficienz darboten, auch einer genauen histologischen Untersuchung zu unterziehen. Von ihnen wird der Standpunkt vertreten, dass die muthmaassliche Ursache der Herzinsufficienz in einer Veränderung der anatomischen Structur der Herzmusculatur gelegen sei, nachdem sich zwar nicht in allen, aber doch in weitaus der Mehrzahl der hypertrophischen Herzen myocarditische Herde zeigten, welche durch dieselben Schädlichkeiten bedingt sein sollten, wie eben die Veränderungen an den Klappen selbst. Ueber diese von andern Klinikern ebenfalls beobachteten Thatsachen kann natürlich nicht hinweggegangen werden; jedoch ergeben sich den Gegnern dieser Lehre noch genügend Anhaltspunkte, die und zwar zum Theil mit Recht gegen die Anschauungen der Leipziger Schule ins Treffen geführt werden. Vor allem muss auf Fälle hingewiesen werden — und solche sind ja auch Krehl und Romberg bekannt —, bei denen sich schwere schwielige Myocarditiden vorfinden, die ganz abgesehen davon, dass sie sicher schon längere Zeit bestanden haben müssen, sich ausserordentlich ausgebreitet zeigten, und wo trotzdem intra vitam keinerlei Zeichen von Incompensationsstörung bestanden hatte; und andererseits muss auch auf gegentheilige Fälle aufmerksam gemacht werden, in denen die schwersten Zeichen einer langbestehenden Insufficienz beobachtet wurden, ohne dass es gelang, histologisch hinlänglich erklärende oder sichere Veränderungen am Herzen dafür verantwortlich zu machen. Dass die gemeinten anatomischen Veränderungen des Myocards zu Functionsstörungen der Herzthätigkeit führen können, scheint kaum zweifelhaft; sie aber allein als Ursache der Insufficienz hinzustellen, dürfte zu weit gegangen sein, um so mehr als sie mit den thatsächlichen klinischen Befunden kaum übereinstimmen. In der Absicht, trotzdem irgend welche erklärliche Anhaltspunkte für eine funktionelle Schädigung des Myocardes zu erbringen, glaubte man die unterschiedlichen Muskelzelldegenerationen in irgend welchen Zusammenhang mit der Herzschädigung bringen zu sollen. Derzeit erscheint jedoch die Frage der histologisch nachweisbaren Degenerationen so verwickelt und in Neubearbeitung begriffen, dass es besser ist, ausser die rein mikroskopischen Untersuchungen auch solche nach anderer Richtung hin zu pflegen. Dass nun nervöse Momente auf die Herzthätigkeit einwirken können, ist eine bekannte Thatsache, und es ist daher die Mahnung v. Schrötter's (4), bei Beurtheilung der möglichen Ursachen der Herzinsufficienz die nervösen Einflüsse in Erwägung zu ziehen, ausserordentlich berücksichtigenswerth. Daher wäre es von grösster Wichtigkeit, wenn man sich genau über das Verhältniss des gemeinsamen Zusammenarbeitens zwischen Nerven und Muskeln orientiren und namentlich den

anatomischen Läsionen des extra- und intracardialen Nervensystems nachgehen könnte, zu deren Durchführung es allerdings bis jetzt an entsprechenden Methoden mangelt. Wenn man nun versuchen wollte, alle jene krankhaften Processe zu berücksichtigen, welche erfahrunggemäss das Einsetzen einer Herzinsufficienz begünstigen, so fällt es schwer, ein richtiges Urtheil zu finden, und dies um so mehr, als sich bei krankhaften Zuständen die Schädlichkeiten selten nur auf ein Moment beschränken, sondern in Wirklichkeit zu meist verschiedenen Noxen miteinander combinirt erscheinen, so dass die Zahl der Möglichkeiten, auf welche Weise ein Herzmuskel insufficient wird, ausserordentlich gross ist.

Zu einer ähnlichen Ueberlegung sind Aschoff und Tawara (10) am Schlusse ihrer ausgedehnten Untersuchungen über die pathologisch-anatomischen Grundlagen der Herzschwäche gekommen, da sie bei der Entstehung der Herzschwäche ausser ausgedehnten Zerstörungen des Reizleitungssystems functionellen Schädigungen des Herzens, deren Ursache sowohl im Herzen, als auch ausserhalb desselben zu finden sind, eine wesentliche Rolle beimessen. Diesbezüglich weisen sie auf die vortrefflichen Schilderungen der ausserhalb des Herzens gelegenen Ursachen der Herzschwäche hin, die von Krehl und Romberg herrühren.

Nun giebt es ein Moment, das unserer Anschauung nach noch sehr wenig beachtet wird, und das ist der Einfluss der Ernährung des Gesammtorganismus auf die Kraft des Herzens. Schon ein normales Herz, das seine Arbeit voll leisten soll, ist auf ununterbrochene, entsprechend reichliche Durchströmung mit geeignetem Nährmaterial angewiesen; um wie viel mehr muss es ein krankes oder gar ein hypertrophisches Herz sein, das an Masse das Doppelte bis Mehrfache seines früheren Gewichtes angenommen. Es ist eine nur zu häufig zu beobachtende klinische Erfahrung, dass herzklappenkranke Individuen — ganz abgesehen von noch anderen, möglicher Weise complicirenden Umständen, z. B. intercurrirenden acuten Erkrankungen — so lange sie unter günstigen Ernährungsbedingungen stehen, sich eines relativen Wohlbefindens erfreuen. Tritt jedoch eine Verschlechterung der gesammten Ernährung auf, und somit eine Abnahme der vitalen Kräfte, dann melden sich auch nur zu bald die ersten Erscheinungen einer beginnenden Herzinsufficienz, die bald bei anhaltend schwacher Ernährung dauernd wird und jedem therapeutischen Hülfsmittel trotzt. Auch ist weiter bekannt, dass man sich vor jeder einzuleitenden Entfettungscur genau über die muthmaassliche Leistungsfähigkeit des Herzens orientiren soll, da Herzschwächezustände nach solchen zu weit getriebenen Curen garnicht so selten zur Behandlung gelangen. Schliesslich scheint die Thatsache, dass Fälle von acuter Herzdilatation nach schwerer Arbeit vorwiegend bei unterernährten Individuen zu beobachten sind, desgleichen für eine genaue Berücksichtigung der Ernährungsbedingungen bei Beurtheilung der Herzinsufficienz zu sprechen. Ganz ähnliche Verhältnisse sind bekannt bezüglich der peripheren Musculatur; wenigstens konnte Zuntz (5) constatiren, dass längeres Hungern eine auffallende Herabsetzung der



Leistungsfähigkeit des arbeitenden Individuums bewirkt, indem bereits mässig erhöhte Arbeit genügt, um an die Grenze des Könnens zu gelangen, was sich am besten daran erkennen lässt, dass die Pulsfrequenz beträchtlich steigt, der Puls sehr klein und flatternd wird.

Dank der neueren experimentellen Forschungen ist es durch die sogenannte Durchblutungsmethode gelungen, selbst todte Säugethierherzen wieder zur Thätigkeit zu bringen. Fasst man die vielen Resultate dieser Experimente kurz zusammen, so lässt sich sagen, dass das Herz des Warmblüters zur Aufrechterhaltung selbst stundenlanger Schlagfähigkeit einer eigentlichen Ernährungsflüssigkeit direct nicht bedarf, und man könnte auf Grund dieser Meinung geneigt sein, eine einflussreiche Bedeutung der Ernährung auf die Herzthätigkeit zu leugnen. Wenn man dagegen berücksichtigt, dass das Schlagen des herausgeschnittenen Herzens doch nur auf Stunden aufrecht erhalten werden kann, eben nur so lange als vielleicht in den Muskelzellen verbrennbare Stoffe vorhanden sind, und man andererseits weiss, dass ein solches Herz fast gar keine Arbeit zu leisten im Stande ist, sondern eben nur schlägt, dann wird man sich dazu entschliessen müssen, einen nothwendigen Factor für die gehörige Thätigkeit des Herzens in einer zweckmässigen Ernährung zu erblicken.

In diesem Sinne scheinen auch folgende Ueberlegungen beachtenswerth: Während des Hungerzustandes lebt der Organismus auf Kosten seiner eigenen Substanz; vergleicht man unter diesen Verhältnissen die procentuellen Verluste an Gewebe bei einzelnen Organen, so zeigt sich, dass bei denjenigen Organen, welche am meisten zu leisten haben, wie z. B. das Herz, die Verluste am geringsten sind. Aus diesen Ueberlegungen scheint sich folgende Deutung als zweckmässig zu ergeben: während des Hungerzustandes ist der Organismus auf seine eigenen, in den unterschiedlichen Organen abgelagerten Nahrungsdepots angewiesen, und es geben daher alle Organe ihre Beiträge zum Unterhalt des gesammten Körpers. Die Organe aber, welche zur Erhaltung des Lebens am nothwendigsten sind, schöpfen am meisten aus diesen Depots und arbeiten also auf Kosten der übrigen Organe. Wenn man sich nicht von dieser gewiss richtigen Ueberlegung leiten liesse, könnte man leicht zu einer entgegengesetzten Deutung kommen, nämlich, dass der Herzmuskel von allen Organen am wenigsten Nahrung bedarf.

Der ruhende periphere Muskel hat eine verhältnissmässig geringe Blutzufuhr; hat jedoch der Muskel Arbeit zu leisten, so strömen dem Muskel grössere Blutmengen zu, was gleichbedeutend ist mit erhöhter Zufuhr der Nahrung. Zieht man zwei verschieden grosse Muskeln in Betracht, so wird man richtig schliessen dürfen, dass der grössere Muskel auch einer grösseren Blutzufuhr bedarf. Ganz ähnliche Regeln dürften auch, obwohl diesbezügliche Untersuchungen fehlen, für die Herzmusculatur gelten, sodass man wohl mit ziemlicher Berechtigung annehmen darf, dass der hypertrophische Herzmuskel, um überhaupt mit seiner ganzen Masse in gewöhnlicher, also in nicht angestrengter Weise zu arbeiten, einer grösseren Zufuhr an Nährmaterial bedarf, als unter gleichen Bedingungen ein normal grosser. Um wie viel mehr muss erst

die Nahrungszufuhr gesteigert sein, wenn das Herz dauernd an der Grenze seiner maximalen Leistungsfähigkeit arbeitet.

Die Frage nach dem Einfluss der Ernährung auf den Herzmuskel ist meines Wissens auf experimentellem Wege noch nicht berührt worden. Die Leistungsfähigkeit einer Maschine wird beurtheilt aus der in der Zeiteinheit geleisteten Arbeit. Wollten wir uns ein Urtheil über die Tüchtigkeit der Herzmaschine bilden, so müssten wir zwei Componenten in Erwägung ziehen: einerseits die in der Zeiteinheit gelieferte Blutmenge und anderseits den dabei erhaltenen Blutdruck im Aortensystem. Wir begnügten uns, bloss den einen Factor zu erschliessen, und verfolgten den von Romberg und Hasenfeld (6) eingeschlagenen Weg, wobei es darauf ankam, zu prüfen, welche Kraft der linke Ventrikel aufzubieten im Stande ist, wenn dessen Aorta thoracica oberhalb des Zwerchfelles abgebunden wird. Die Höhe der eintretenden Drucksteigerung im arteriellen System ist zwar kein genaues Maass — wegen Vernachlässigung oben erwähnter zweiter Componente — für die Arbeit des linken Ventrikels. Wird jedoch in allen Versuchen derselbe Eingriff vorgenommen, so erscheint trotzdem die Höhe des arteriellen Druckes ein genügend ausreichendes Maass für die Fähigkeit des Herzens zur Leistung äusserster Arbeit. Comprimirt man die Aorta, so kommt es zu einer starken Steigerung der Widerstände im arteriellen Stromgebiete des Organismus. Ein in die Carotis eingeführtes Manometer orientirt über den im Anfangstheil der Aorta herrschenden Druck. Wenn man nun diese Abklemmung längere Zeit bestehen lässt, so sinkt allmählich der Blutdruck am Manometer. Das Herz hat während dieser ganzen Zeit gegen enorme Widerstände zu kämpfen, und aus der Blutdruckcurve zeigt sich, bis zu welchem Grade das Herz dieser Anforderung nachzukommen im Stande war.

Von Romberg und Hasenfeld wurden diese Versuche — und zwar am Kaninchen — in der Absicht angestellt, zu ermitteln, ob sich Unterschiede zwischen dem normalen und dem künstlich hypertrophisch gemachten Herzen ergeben; der Unterschied, der sich dabei zeigte, war der, dass bei Thieren mit Aorteninsufficienz der arterielle Druck nach Abklemmung der Aorta thoracica nicht so hoch ansteigt und auch nur kürzere Zeit auf der Höhe bleibt, als beim gesunden Herzen.

Die von uns an gesunden Thieren gefundenen Curven decken sich fast vollständig mit denen von Romberg und Hasenfeld; trotzdem wollen wir eine solche, um sie den folgenden Curven gegenüber stellen zu können, beilegen.

Versuch I. Ein gut genährtes, kräftiges Kaninchen (2680 g) wird nach Injection von Morphium (Curare wurde nicht verwendet) künstlich respirirt, und ein Quecksilbermanometer in die Carotis dextra eingebunden. Nach Spaltung der Haut in der linken Axillarlinie wurde bis auf die Rippen eingegangen, und 5 bis 6 Rippen mit starken Seidefäden umgriffen und nachher doppelt abgebunden. Nach Eröffnung des Thorax wurde die Aorta unter leichtem Beiseitedrängen der Lunge etwas oberhalb des Zwerchfelles mobilisirt und auf einen Péan'schen Schieber gelegt, ohne ihn sofort zu schliessen. Nachdem man die Wundflächen wieder aneinander gelegt hatte, wurde die Aorta wieder abgeklemmt. Während der Dauer des Versuches blieb



der Schieber liegen. Der Einfluss der Wiedereröffnung des Schiebers auf den Blutdruck wurde von uns nicht weiter beobachtet. Der Blutdruck, der meist zwischen 80—90 mm Hg schwankte, stieg fast sofort auf 165 mm Hg und fiel nun ganz allmählich wieder auf seine ursprüngliche Höhe zurück (meist nicht vor der 40. Minute nach Abklemmung der Aorta thoracica); cf. Fig. 1.

Bevor wir uns die Aufgabe stellen konnten, den eventuellen Einfluss der Unterernährung auf das hypertrophische Herz zu studiren, war es nothwendig, auch schon am normalen Thiere die Leistungsfähigkeit des Herzens nach Hunger zu prüfen. Die Versuchsanordnung war die gleiche geblieben wie vorher, nur bekamen die Thiere, bevor die Blutdruckmessungen angestellt wurden, mehrere Tage (meist 4—6 Tage) nichts zu fressen. Wasser wurde den Thieren gereicht. Damit den Kaninchen auch die Möglichkeit genommen werde, die immerhin noch an Nahrung reichen Faeces zu verzehren, wurde der Boden der Käfige dementsprechend gebaut, so dass auch diese Möglichkeit einer Nahrungszufuhr ausblieb. Um den Abbau der Nahrungsdepots möglichst zu beschleunigen und vollständig zu gestalten, wurden in vielen Fällen — wo es geschah, soll ausdrücklich betont werden — entsprechende Mengen von Phloridzin gereicht. Ich möchte mir erlauben, jetzt derartig angestellte Versuche anzuführen.

Versuch II. Ein Kaninchen hat ein Anfangsgewicht von 2340 g, hungert 5 Tage, bekommt ausserdem am 2., 3., 4., 5. Tage je 0,5 g Phloridzin; mit einem Endgewicht von 1700 g wird das Thier in Versuch genommen; die einleitenden Operationen waren dieselben, wie oben erwähnt. Nach Abschnürung der Aorta schnellt der Druck sofort rasch in die Höhe und erreicht fast den doppelten Blutdruck (152 mm Hg). Bereits zehn Minuten nach Beginn des eigentlichen Versuches ist der Druck wieder auf ursprünglicher Höhe, sinkt noch tiefer, bis auf 70 mm Hg., bleibt einige Zeit in diesem Niveau, scheint sich dann etwas zu erholen, um noch tiefer zu fallen bis auf 60 mm Hg. Wir haben bei diesem Thier einen weiteren Versuch angeschlossen. Auf die Besprechung dieses letzteren Versuches, sowie auf die Deutung der folgenden Curve wollen wir später eingehen. Versuch II ist in Curvenform ausgedrückt in Fig. 2.

Versuch III. Ein Kaninchen (2200 g) hungert 5 Tage; das Gewicht sinkt auf 1740 g; das Thier bekam kein Phloridzin. Der Blutdruck steigt (cf. Fig. 3.) nach der Aortenabklemmung von 84 mm Hg auf 150 mm Hg., fällt binnen 3 Minuten auf 106 mm Hg, erreicht nach kurzer Zeit abermals eine Höhe von 116 mm Hg, fällt jedoch dann wieder allmählich und erreicht bereits 35 Minuten nach Beginn der Aortenabschnürung das erste Niveau. Nachher fällt der Druck noch weiter, wird jedoch nicht bis zum Ende verfolgt.

Versuch IV. Ein Kaninchen (2800 g) hungert 5 Tage; täglich subcutane Zufuhr von 0,5 g Phloridzin. Das Körpergewicht sank auf 2200 g; die Steigerung nach der gewöhnlichen Operation ist eine nicht so hochgradige, indem der Blutdruck nur von 80 mm auf 145 mm Hg steigt; im Uebrigen zeigt die Curve fast das normale Verhalten; erst nach 40 Minuten ist der Druck wieder auf 80 mm Hg gefallen. Auf den weiteren Verlauf des Versuches soll ebenfalls erst später eingegangen werden (cf. Fig. 4.).

Versuch V. Grosses kräftiges Thier verliert in einer 6tägigen Hungerperiode sehr an Gewicht. Von 3100 g auf 2450 g. Trotzdem zeigt das Thier bei Beginn des Versuches keinerlei Zeichen irgend welcher hochgradigen Schwäche. Der Blutdruck steigt nach Abklemmung der Aorta von 90 mm Hg auf 160 mm Hg, fällt ziemlich



rasch herab, ist nach ca. 17 Minuten auf seiner ursprünglichen Höhe angelangt, fällt noch weiter und erreicht nach 25 Minuten 60 mm Hg (cf. Fig. 5) Bei diesem Thiere wurde der Versuch fortgesetzt, wovon später die Rede sein wird.

Versuch VI. Ein Thier, 2560 g schwer, hungert 5 Tage und wiegt schliesslich 2150 g. Der im Bginne des Versuches bestehende Druck von 84 mm Hg geht nach der Operation auf 145 mm Hg hinauf. Der Abfall geschieht allmählich; immerhin ist die Anfangshöhe bereits nach 25 Minuten erreicht (cf. Fig. 6). Fortsetzung des Versuches später.

Versuch VII. Das Körpergewicht des 2700 g schweren Thieres fällt während einer 5tägigen Hungerperiode, während welcher ausserdem noch 3 mal 0,5 g Phloridzin gereicht wurden, auf 2400 g. Die Abklemmung der Aorta zeigt folgenden Verlauf: Der Blutdruck, der vor dem Versuche um 80 mm Hg herum schwankte, stieg rasch auf 140 mm Hg, hielt eine Zeit lang an und fiel dann allmählich ab. Nach 33 Minuten ist abermals der Druck von 80 mm Hg erreicht. Ueber den weiteren Verlauf des Versuches soll später berichtet werden (cf. Fig. 7).

Bevor wir in die Deutung dieser Versuche eingehen, möchte nur noch berichtet werden, dass die erwähnten 7 Versuche nur Proben sind aus einer grossen Anzahl solcher Experimente.

Wie schon oben erwähnt, wurde die Leistungskraft eines normalen Herzens vielfach von Romberg und Hasenfeld erprobt. Sie lässt sich curvenmässig ausdrücken. Unsere Ergebnisse decken sich fast vollständig mit den Resultaten der beiden Autoren, so dass uns reichliche normale Controllversuche zur Verfügung stehen. Wenn wir nun diesen ziemlich typischen Blutdruckcurven unsere von Hungerthieren herstammenden gegenüber stellen, so lassen sich die Ergebnisse allerdings nicht so genau zusammenfassen, nachdem eine erforderliche Congruenz der Beobachtungen nicht vorzuliegen scheint. Alles in Allem genommen können wir aber doch sagen, dass sich einige gemeinsame Punkte herausgreifen lassen. Trotz der Schädigung des Organismus müssen wir die starke Leistungsfähigkeit des Herzens bewundern. Stets vermag das Herz eines Hungerthieres einen beträchtlichen Blutdruck zu überwinden; es zeigt sich jedoch die Kraft des Herzens, um diesen Blutdruck zu bewältigen, bei den verschiedenen Thieren auch verschieden. In einigen Fällen (als deren Typus ich auf die Versuche II und V hinweisen möchte) lässt sich entschieden eine frühzeitige Insufficienz des Herzmuskels erkennen. Allerdings zeigt sich auch bei den normalen Herzen — darauf weisen Romberg und Hasenfeld ganz besonders hin — eine grosse Verschiedenheit der individuellen Herzkraft, indem sowohl wechselnde Höhe des Druckes, den das Herz durch seine Mehrarbeit herbeiführte, zur Beobachtung kam, als auch ein verschieden rascher Abfall schon unter normalen Verhältnissen zu erkennen war. Trotzdem glauben wir aber sagen zu müssen, dass, wenn auch stets beträchtliche Höhen des Blutdruckes, und zwar fast so wie unter normalen Umständen erreicht wurden, der Abfall meist steiler erfolgte, d. h. Insufficienz der Herzmuskulatur früher einsetzte. Ganz besonders zeigen dies die Fälle II und V. Auch verfügen wir über Versuche, bei welchen plötzliches Erlöschen der Herzkraft hinzutrat, was allerdings gelegentlich auch unter normalen Umständen vorkommen kann.



Bei den Untersuchungen, ob starke Verfettung des nicht hypertrophischen Herzmuskels eine Schädigung der Herzkraft bewirkt, kamen Hasenfeld und Fenyvessy (7), die sich der gleichen Methode, wie wir, bedienten, ebenfalls zu keinem ganz eindeutigen Resultate. Sicherlich lässt sich auch aus ihren Versuchen eine nur wenig beeinträchtigte Leistungsfähigkeit selbst eines durch fettige Degeneration schwer geschädigten Herzens erkennen.

Es wurde bereits erwähnt, dass die einzelnen Organe im Hungerzustande verschieden rasch an Gewicht verlieren, und dass speciell das Herz lange seinen Gewichtsbestand zu erhalten vermag. Man muss wegen der Wichtigkeit einzelner Organe sich vorstellen, dass im Zustande der Inanition gewisse Nahrungsbestandtheile nicht am Ort ihrer Ablagerung vollständig zersetzt werden, sondern gleichsam verflüssigt an die Säftemassen abgegeben werden, um dorthin zu gelangen, wo besonderer Gewebshunger besteht. Dieses gleichsam symbiotische Leben der Organe, wobei gewisse Gewebspartien auf Kosten anderer sich nähren, dürfte beim Erhalten des Betriebsmateriales der Herzkraft sicher eine grosse Rolle spielen. Dass z. B. dem Herzen immer noch Kohlehydrate, also das vornehmste Brennmaterial der Muskeln, zur Verfügung stehen dürften, das zeigen am besten die Blutanalysen an Hungerthieren; wenigstens schwindet der Zuckergehalt des Blutes trotz möglichst ausgedehnter Inanition nie vollständig. Ich glaube, die mächtige Leistungsfähigkeit des Herzens selbst des hungernden Organismus in solchem Sinne erklären zu sollen.

Die genauen Untersuchungen Romberg's und Hasenfeld's zeigen weiter, dass der Druck von gut compensirten Aorteninsufficienzherzen nach Abklemmen der Aorta nicht so stark in die Höhe getrieben werden kann, wie unter normalen Verhältnissen. Aber auch der Druckabfall war im Vergleich zur Norm in der ersten Zeit des Versuches beträchtlicher, und auch die Dauer der Druckerhöhung hielt nur kürzere Zeit an, und in der späteren Zeit der Compression schienen die Curven beim normalen und beim mit Klappenfehler behafteten Thier gleich zu sein. — Eine auffallende Ermüdung des hypertrophischen Herzens giebt sich also nicht deutlich zu erkennen. Man kann daher sagen, dass, auf Grund der Versuche von Romberg und Hasenfeld, der in Folge Aorteninsufficienz hypertrophische Herzmuskel bei gesteigerter Arbeit ebenso gut functionirt wie ein normales Herz. Dagegen zeigt sich der hypertrophische Herzmuskel insofern insufficient, als er nicht im Stande ist, den Blutdruck so hoch hinaufzutreiben, wie der normale. Romberg und Hasenfeld sagen, dass die Höhe der Drucksteigerung bei Aorteninsufficienz nur von dem Grade der diastolischen Erweiterungsfähigkeit des linken Ventrikels abhängig ist, und bloss die Ausdauer des Herzens von der Kraft der systolischen Contractionen bestimmt wird. Und sie kommen zu dem Schlusse, dass der für die Extraarbeit verfügbare Theil der Kraft, welcher bei der Systole zur Entfaltung kommt, bei dem hypertrophischen Herzen mit Aorteninsufficienz und dem Herzen mit Schlussfähigkeit der Klappen nicht verschieden ist, und dass somit

die Reservekraft des hypertrophischen und des normalen Herzmuskels gleich ist.

Es war nun sehr interessant zu untersuchen, welchen Einfluss die Unterernährung des Organismus auf die Kraft des hypertrophischen Herzens ausübt. Dass hochgradige Verfettung des Aorteninsufficienzherzens die Leistungsfähigkeit desselben ausserordentlich herabsetzen kann — weit stärker als es hochgradige Verfettung beim normalen Herzen thut — lehren die Versuche von Hasenfeld und Fenyvessy. Ebenso bekannt ist es, dass künstlich erhöhter Widerstand im arteriellen System rasches Sinken des Blutdruckes zur Folge hat, und das Zuschnüren der Aorta sehr bald zum Tode des Herzens führt. Doch bevor ich in die Diskussion obiger Frage eingehe, sollen einige Versuche, welche den Einfluss der Unterernährung auf das hypertrophische Herz beleuchten sollen, vorgeführt werden.

Versuch VIII. Einem kräftigen Kaninchen werden nach Cohnheim von der rechten Carotis aus die Aortenklappen mit einer nicht zu dünnen Sonde durchstossen. Durch mehrmaliges Vor- und Zurückziehen der Sonde wird der Klappenapparat möglichst geschädigt. Die Wunde nach dieser Operation heilt glatt ab. Ein deutliches diastolisches Geräusch zeigt, dass die Klappen entsprechend verletzt wurden. In den drei folgenden Monaten nimmt das Thier an Gewicht etwas zu; dasselbe stieg von 2670 auf 2710 g; nach dieser Zeit liessen wir das Thier 5 Tage hungern. Das Gewicht fiel auf 2300 g; eine auffallende Dyspnoe des Thieres bei Beginn des Versuches war nicht zu bemerken; nach den vorbereitenden Operationen wurde in gewöhnlicher Weise die Aorta abgeklemmt. Der Mitteldruck, der allerdings sehr schwankte (zwischen 85 und 110 mm Hg), stieg von 95 mm Hg auf 134 mm Hg; rasch fiel derselbe abwärts; 20 Minuten nach der eigentlichen höchsten Drucksteigerung schlug das Herz nicht mehr. Bei der Section des Herzens zeigte sich die linke Aortenklappe fast vollkommen abgerissen. Eine starke Hypertrophie des linken Herzens war nicht sicher nachweisbar (cf. Fig. 8).

Versuch IX. Ein kräftiges Thier, das in gleicher Weise vorbehandelt wurde, verliert im Verlaufe der darauf folgenden 3 Monate an Gewicht etwas. Das Körpergewicht war im Anfang 2240 g, vor der Hungerperiode 2160 g. Das Thier, das ein deutliches Aorteninsufficienzgeräusch nachweisen liess, sollte 5 Tage hungern. Am 4. Tage wurde dasselbe todt aufgefunden; das Gewicht war in dieser Zeit auf 1900 g gesunken. Bei der Section war das Herz in diastolischem Zustande.

Versuch X. Ein kräftiges Thier, das bereits 3 Monate nach einer Aortenklappendurchstossung gelebt hatte, und auch etwas an Körpergewicht verlor (von 2410 auf 2380 g), und dann einer 5tägigen Hungerperiode ausgesetzt wurde (mittlerweile war das Gewicht auf 1980 g herabgesunken), zeigte nach der Aortenabklemmung folgende Druckcurve: Der Druck in der Carotis war 90 mm Hg. Gleich nach dem Abklemmen schnellt der Druck auf 130 mm Hg, fällt sofort wieder auf 80 mm Hg, steigt abermals auf 125 mm Hg und fällt dann wieder rasch auf 75 mm Hg. Dieses Auf- und Niedersteigen des Druckes wiederholt sich noch einige Male; staffelförmig fällt aber der Mitteldruck herunter. Zehn Minuten nach der Abklemmung schlägt das Herz nicht mehr. Die eine Klappe zeigte einen Querriss, die andere war fast ganz abgerissen; deutliche Hypertrophie des linken Ventrikels.

Wir haben 8 Thieren die Aortenklappen durchstossen. Ein Thier ging bald nach der Operation zu Grunde, so dass uns zu den Hungerversuchen nur 7 Thiere zur Verfügung standen. In der Hungerperiode



gingen 2 Thiere zu Grunde; an beiden zeigten sich schwere Veränderungen an den Klappen; eine Hypertrophie des linken Ventrikels war noch nicht deutlich zu erkennen. Aehnlich wie im Versuch VIII (siehe Curve 8) verhielten sich nach Aortenabklemmung 2 weitere Thiere. Ein Kaninchen, das allerdings nur eine ganz geringe Aortenklappenverletzung ohne Ausbildung einer Hypertrophie zeigte, verhielt sich wie ein normales Thier. Die Druckcurve glich der in Fig. 3 abgebildeten. Ein Kaninchen ging gleich nach der Abklemmung der Aorta, ohne dass es zu einer Drucksteigerung gekommen wäre, zu Grunde. Unter allmäligem Absinken des Blutdruckes erfolgte der Tod des Thieres. Es zeigte sich bei der Obduction eine Verwachsung des Pericards mit dem Herzen. Ausserdem war in der Bauchhöhle freie Flüssigkeit; das Thier war schon während der 3 Monate stark abgemagert; das Körpergewicht fiel von 2670 g auf 2280 g. Trotzdem machte es eine 5 tägige Hungerperiode durch. Das 7. Thier ist das unter Versuch X beschriebene.

Wir haben es leider unterlassen, bei allen, speciell auch bei den normalen Herzen den Versuchen eine genaue histologische Untersuchung folgen zu lassen. Immerhin erscheint es interessant, dass gerade an jenen zwei Herzen, welche von Aorteninsufficienzthieren stammten und bereits in der Hungerperiode starben, zwar nur leichte aber immerhin zahlreiche, myocarditische Herdveränderungen vorgefunden werden konnten.

Wiewohl wir nun bei Beurtheilung der vorliegenden Versuche uns bemühen wollen, eine strenge Kritik walten zu lassen, so müssen wir doch sagen, dass der Hungerzustand auf das hypertrophische Herz einen ganz anderen Einfluss zu haben scheint, als auf das normale. Mit Ausnahme eines einzigen Falles wurde von den Thieren der Eingriff der Aortenabklemmung nicht vertragen; zwei Thiere erlagen schon in der Inanitionsperiode. Meist steigt nach Abklemmung der Blutdruck bedeutend in die Höhe; er erreicht aber nie so hohe Werthe, wie sie in den Versuchen an normalen Herzen unter gleichen Verhältnissen beobachtet wurden. Dass nun in den meisten Fällen der Druck im arteriellen System rasch zu sinken beginnt, hängt davon ab, wie lange das Herz im Stande ist, gegen gesteigerten Widerstand bei vermehrter Füllung zu arbeiten. Nachdem die Ausdauer des Herzens von der Kraft der systolischen Contractionen bestimmt wird, und wir in unseren Fällen ein rasches Versagen des Herzens bei Absinken des Blutdruckes beobachten konnten, müssen wir sagen, dass I n a n i t i o n für d e n h y p e r t r o p h i s c h e n H e r z m u s k e l n i c h t g l e i c h g ü l t i g ist, indem sie jenen Theil seiner Kraft, welcher gelegentlich bei grösseren Anstrengungen, die das Herz zu leisten gezwungen ist, zur Verfügung stehen soll, nämlich seine Reservekraft herabsetzt. Wir haben, wie schon erwähnt, mehrere der hypertrophischen Herzen genau histologisch untersucht und haben bei denselben Anhaltspunkte für die Annahme theils frischerer, theils älterer Entzündungsherde erbringen können. Allerdings können wir berichten, dass auch die gesunden Controlherzen, soweit mit dem blossen Auge beurtheilt werden kann, Veränderungen darboten, die



man allenfalls als pathologisch ansprechen kann. Wir haben das Vorkommen dieser Veränderungen deswegen hervorgehoben, um zu zeigen, dass wir weit davon entfernt sind, in eventuellen Ernährungsstörungen der Herzmusculatur die alleinige Ursache der Herzinsufficienz erblicken zu wollen. Gerade so wie es nicht angeht, zu behaupten, dass der Befund pathologischer Veränderungen das schliessliche Erlahmen eines Klappenfehlerherzens erklärt, ebenso ist es unzulässig, die mangelhafte Ernährung des Herzens **allein** für die Abnahme der Herzkraft verantwortlich zu machen.

Wenn man bei Kaninchenherzen, die bereits nicht mehr schlagen und aus dem Körper herausgenommen worden sind, von der Aorta aus die Coronargefässe mit Blut, das constant auf einer Temperatur von ca. 38° C. erhalten wird, unter einem gewissen Druck einfliessen lässt, so gelingt es leicht, die Herzthätigkeit wieder anzuregen. Ersetzt man das Blut durch physiologische Kochsalzlösung, so gelingt es zwar auch Herzschläge hervorzurufen, doch lange nicht mit jener Energie und Dauerhaftigkeit, wie bei Perfusion mit Thierblut. Bei den Versuchen, die das Herz eigentlich treibenden Agentien zu ermitteln, wurden die verschiedensten theils hemmenden, theils fördernden Substanzen verwendet. Auf zwei Bestandtheile muss besonderes Gewicht gelegt werden, nämlich auf Sauerstoff und Dextrose. Locke (8) fand, dass wenn man Ringer'sche Lösung durch das Herz treibt, dasselbe in Thätigkeit versetzt wird; doch ist die Herzaction nur sehr schwach. Leitet man dabei Sauerstoff unter Atmosphärendruck ein, so vergrössern sich die Herzschläge; doch dauert dieses Spiel nicht lange, indem bereits nach zwei Stunden das Herz erlahmt. Setzt man jedoch der Durchblutungsflüssigkeit 0,1 pCt. Dextrose zu, so verstärken sich die Herzschläge und halten ohne Verminderung der Herzthätigkeit 7 Stunden an. Der Einfluss der Dextrose wird noch sicherer gezeigt, wenn die zuckerhaltige Flüssigkeit durch einfache Ringer'sche Lösung ersetzt, und dann abermals Dextrose zugeführt wird, worauf die neuerlich gesteigerte Herzthätigkeit sich zu erkennen giebt. Ganz anders als Dextrose verhalten sich Maltose und Lactose, welche keinerlei Wirkung auf das Herz zeigen. Dagegen scheint Lävulose einen ähnlichen, erregenden Einfluss zu besitzen, wie Traubenzucker. Die strittige Frage bei diesen Versuchen ist die: wirkt die Dextrose bloss als Reizmittel, oder ist der Zucker Nahrung für die Musculatur? Die Thatsache, dass bei einer rein anorganischen Diät, nämlich Ringer'scher Lösung, das Herz ebenfalls zur Thätigkeit gezwungen wird, scheint gegen die letztere Ansicht nicht zu sprechen. Man kann sich doch vorstellen, dass das Durchfliessen der Ringer'schen Lösung nur dazu dient, um die Stoffwechselschlacken, welche im Herzgefässsystem angehäuft sind, wegzuschwemmen, und dass während dieser Zeit das Herz noch auf Kosten seiner eigenen Energievorräthe Arbeit leistet. Sind dieselben aufgezehrt, so stellt das Herz seine Thätigkeit ein. In diesem Sinne wäre der Zusatz des Traubenzuckers zur Perfusionsflüssigkeit als kraftsparendes Nährmaterial aufzufassen. Neue Befunde, die von Locke und Rosenheim (9) stammen, unterstützen die Anschauung, dass die automatische Herzthätigkeit an eine Speisung



mit Nährsubstanzen wie z. B. dem Traubenzucker gebunden sei. Es wurde ein 5—6 g schweres Herz durchblutet mit Flüssigkeit, der 0,1 pCt. Dextrose zugefügt wurde. Es gelang einen Verlust an Traubenzucker (0,05—0,09 g) im Verlaufe der Durchspülung des schlagenden Herzens nachzuweisen. Andere daneben angestellte Controlversuche schliessen den Einfluss von Glycolyse und Fäulniss aus.

Diese soeben erwähnten Versuche waren zum Theil die Veranlassung für unser Vorhaben, den Einfluss der Unterernährung auf die Herzthätigkeit zu studiren. Und es dürften nun in der That unsere bis jetzt erwähnten Versuche geeignet sein, die Beziehung des Traubenzuckers als Nährmateriel im Stoffwechsel der Herzmusculatur im Sinne von Locke zu stützen. Denn es war sehr naheliegend, zu untersuchen, ob bei unseren Versuchen in der Zeit, als das Herz bereits zu erlahmen beginnt, Traubenzucker irgend welchen Einfluss auf die Herzthätigkeit nimmt. Zu diesem Behufe möchte ich jetzt wiederum auf unsere bereits demonstrirten Curven eingehen und nochmals auf unsere Versuche II bis VIII zurückkommen.

Im Versuche II haben wir gesehen, wie bei einem normalen hungernden Thier der Blutdruck ziemlich rasch abgefallen ist, da bereits nach 10 Minuten die ursprüngliche Höhe erreicht wurde; 30 Minuten nach Abklemmung ist nur mehr eine Höhe von 50 mm Hg. zu verzeichnen. Jetzt injicirten wir 3 ccm einer 10 proc. Traubenzuckerlösung in eine Ohrvene. In den folgenden Minuten fiel der Druck nicht weiter herab. Erst 10 Minuten nach der letzten Injection stieg der arterielle Druck wieder allmälig an, und erreichte nach 25 Minuten ganz langsam ansteigend wieder eine Höhe von 95 mm Hg.; 40 Minuten nach der Traubenzuckerinjection hatte der Druck noch nicht die Anfangshöhe erreicht.

Versuch V (cf. Fig. 5) demonstrirt ebenfalls den ausserordentlichen Einfluss einer intravenösen Dextroseinjection. Ein Herz, das nach Unterernährung des gesammten Organismus rasch zu erlahmen droht, bessert seine Leistungsfähigkeit binnen kürzester Zeit (5 Minuten), sobald intravenös Traubenzucker zugeführt wurde. Auch in diesem Falle wurden 3 ccm einer 10 proc. Dextroselösung in eine Ohrvene injicirt. Verhältnissmässig rasch steigt der Druck empor und ist nach der Injection höher als der Mitteldruck, der vor der Abklemmung der Aorta gemessen werden konnte. Auch hier hält der Druck geraume Zeit an und ist erst nach 40 Minuten nach der Injection wieder auf ursprünglicher Höhe angekommen. Ueber ähnliche Resultate verfügen wir noch in 5 Fällen; bloss einmal war keine so ausgesprochene Wirkung zur Geltung gekommen, wie in den erwähnten beiden Versuchen.

Die übrigen Curven geben ein Bild davon, wie andere Zuckerarten auf den Blutdruck wirken. So wurde im Anschluss an den Compressionsversuch IV (cf. Fig. 4) Lävulose in gleicher Concentration und Art verabfolgt; nämlich 3 ccm einer 10 proc. Lävuloselösung. Es ergab sich, dass, wenn man die Wirkung von Dextrose und Lävulose miteinander vergleicht, der Anstieg des Blutdruckes im letzteren Falle nicht so stark ist und auch früher abfällt.

Rohrzucker hat gar keinen Effect gezeigt. Im Versuche VI (Fig. 6) haben wir, nachdem der Druck im arteriellen System bereits unter das Mittelniveau gefallen war, zuerst Rohrzucker in 10proc. Lösung intravenös applicirt. Der Druck fällt weiter. Wir warteten noch 20 Minuten, weil häufig der Einfluss des Zuckers erst nach geraumer Zeit sich geltend macht; doch ist in dieser Zeit der Druck noch tiefer gefallen. Zur Controlle wurde jetzt Traubenzucker verabfolgt (0,3 g). Sehr bald begann der Druck wieder zu steigen und erreichte fast den ursprünglichen Mitteldruck. Von den übrigen Zuckerarten haben wir noch Lactose und Pentose geprüft. Ein sicherer Erfolg konnte dabei nicht beobachtet werden. Höchst interessant ist der Einfluss, den das Glycogen auf den Ablauf des Blutdruckes nimmt. Im Anschluss an den Versuch VII (Fig. 7) wurde Glycogen in 10proc. Lösung in der Menge von 0,3 g verabreicht. Der Blutdruck, der binnen 30 Minuten nach der Compression der Aorta allmählich wieder auf seine ursprüngliche Höhe angelangt war, steigt nach Injection des Glycogens wieder an. Gleich nach der Verabfolgung tritt nicht die Wirkung ein, sondern erst nach 5 bis 10 Minuten; dann aber klimmt ziemlich rasch der Druck in die Höhe, steigt auf 110 mm Hg an — der Mitteldruck war vor dem Versuche 80 mm Hg —, hält lange Zeit an (nämlich 10 Minuten) und fällt jetzt erst ganz langsam wieder herunter. Schliesslich soll noch Erwähnung finden, dass wir auch versucht haben, den Blutdruck nach Compression der Aorta bei einem Aorteninsufficienzherzen durch Injection von Dextrose zu beeinflussen. Es fiel der Druck im arteriellen System so rasch, wie im Versuche VIII, und es gelang nicht das Absinken des Druckes aufzuhalten.

Diese Versuche haben gezeigt, dass die intravenöse Einführung von Dextrose, Lävulose und Glycogen im Stande ist, Einfluss zu nehmen auf das gesammte Gefässsystem, und dass speciell das Sinken des Blutdruckes eines Hungerthieres nach Compression der Aorta nicht nur aufgehalten werden kann, sondern dass der Blutdruck neuerlich wieder ansteigt und auf beträchtlicher Höhe verweilen kann. Es erheben sich nun folgende Fragen: Wo greift die Dextrose an? Ist Dextrose Speise für das erlahmende Herz, das dann neues Nährmaterial besitzt und wieder stärkere Arbeit zu leisten im Stande ist? Oder ist Zucker ein Reizmittel, welches die äussersten Kräfte der Herzmusculatur anspannt? oder übt Dextrose eine Wirkung auf das periphere Gefässsystem aus?

Sämmtliche diese Fragen genauer zu beantworten, ist vor der Hand nicht möglich. Irgend welchen Einfluss auf das periphere Gefässsystem glauben wir aber schon auf Grund unserer Versuche mit grosser Wahrscheinlichkeit ausschliessen zu können. Wie wir gesehen haben, wurde in sämmtlichen Versuchen dem Herzen durch Abklemmen der Aorta ein Widerstand gegenüber gestellt; das Herz muss jetzt durch den nicht abgebundenen Gefässbezirk die gleiche Blutmenge wie früher treiben; dies geschieht unter Zuhülfenahme der noch vorhandenen Reservekraft des Herzens. Aber zwischen Herzen und abgeklemmter Aorta und in jenem Bezirke, wo ein freies Strömen des arteriellen Blutes noch möglich ist,

kommt es zu erhöhtem Blutdrucke. So lange ein solcher Blutdruck anhält, ist das ein Zeichen, dass das Herz noch nicht erlahmt ist. Wenn nun allmählich der erhöhte Blutdruck nachlässt, so kann dies in zweifacher Weise gedeutet werden. Entweder wird die zur Verfügung bleibende Gefässbahn weiter, und der durch die Abklemmung der Aorta gesetzte Widerstand in der peripheren Blutbahn etwas ausgeglichen, oder die Herzkraft lässt nach; und weil in diesem Falle nicht mehr so viel Blut in den Anfangstheil der Aorta getrieben wird, sinkt der Blutdruck. Die Thatsachen, dass je länger der Versuch ausgedehnt wird, desto leichter Lungenödem eintritt, weiter dass sehr häufig unter plötzlichem Absinken des Blutdruckes das Herz aufhört zu schlagen, sprechen entschieden zu Gunsten der Anschauung, dass der Abfall des Blutdruckes mit dem Erlahmen der Herzkraft und nicht mit der Beeinflussung der Gefässbahn in Beziehung gebracht werden darf. Wenn nun dem ohnehin schon erlahmten Herzen neuerdings ein Widerstand entgegengesetzt werden würde, dann müsste um so schneller die Herzkraft erlahmen, wovon uns auch in diesem Sinne angestellte Versuche überzeugt haben. Nachdem nun Traubenzuckerinjection Steigerung des Blutdruckes, die mit dem Erlahmen des Herzens unvereinbar wäre, nach sich zieht, so glauben wir sagen zu müssen, dass der Angriffspunkt des Traubenzuckers sicher im Herzen liegt. Ob als blosser Reiz oder als Nährmaterial für das gleichsam aus Hunger erlahmende Herz, soll an anderer Stelle zur Sprache kommen. Die Vermuthung, dass Traubenzucker eventuell in Folge seiner Viscosität blutdrucksteigernd wirken könnte, wird entkräftet durch die Thatsache, dass z. B. Rohrzucker, in eben so starker Concentration wie Traubenzucker verabreicht, keinerlei Wirkung ausübt. Auch nach intravenöser Einführung von Gelatine (Versuch III, wo 5 ccm einer 5 proc. Gelatinelösung intravenös und langsam eingeflösst wurden, die sicher die Viscosität des Blutes zu steigern vermögen) liess sich keine Blutdrucksteigerung erzielen. Sehr eigenthümlich ist der Befund, dass Glycogen ebenfalls einen so starken Einfluss auf das Herz auszuüben scheint. Einige solcher Befunde würden sich, wenn man der Ansicht hinneigen wollte, dass die eingeführten Zucker direct als Nährmaterial wirken würden, mit der Anschauung über Glycogenbildung vereinen lassen. Dass aber Glycogen selbst, welches kaum als Transportmittel der Kohlenhydrate in Betracht kommt, als directes Nährmaterial aufzufassen sei, wäre jedenfalls sehr auffallend.

Sicher können diese Befunde, die von einer Beeinflussung der Kohlenhydrate auf die Herzkraft zeugen, im Sinne der Anschauung, dass der Ernährungszustand des Gesammtorganismus die Herzkraft bedingt, ausgebeutet werden. Trotzdem möchten wir uns eine gewisse Reserve auferlegen, und nur ein besonderes Gewicht auf unsere Auseinandersetzungen im ersten Theil legen. Wir konnten dort nachweisen, dass der Curvenverlauf des Blutdruckes bei sonst gesunden Thieren, die aber unter schlechte Ernährungsverhältnisse gebracht wurden, nach Abklemmen der Aorta oft anders beschaffen ist, als bei normalen Thieren. Im Allgemeinen kann man sagen, dass, je stärker die Abmagerung war, desto deutlicher sich Unterschiede nachweisen liessen.

Wenn auch in diesen Fällen die Leistungsfähigkeit des Herzens noch eine entsprechende war, und das Herz durch Mehrarbeit einen ganz beträchtlichen Druck einerseits aufbieten, andererseits bewältigen konnte, so war der Abfall der Druckcurven bei den Hungerthieren meist ein steilerer, und auch die Ausdauer des Herzens zur Arbeit gegen vermehrte Füllung heruntergesetzt.

In manchen Fällen jedoch, wo es nicht gelang, das Körpergewicht trotz mehrtägigen Hungers stärker zu reduciren, verlief die Blutdruckcurve nicht viel anders, als unter normalen Verhältnissen.

Ganz anders scheinen die Bedingungen bei hypertrophischen Herzen zu stehen. Je grösser ein peripherer Muskel ist, desto mehr Nahrung braucht er, um seiner Function in jedem Ausmaasse nachzukommen. Ein hypertrophischer Herzmuskel wird unter gewöhnlichen Verhältnissen, die also keine grossen Kraftanstrengungen erfordern, und so lange er gehörig mit Nahrung versorgt wird, mit seiner Kraft auskommen. Sobald ihm aber grössere Arbeit zugemuthet wird, so wird er nur für kurze Zeit schlechte Ernährungsbedingungen des gesammten Organismus vertragen. Jeder Muskel hat in sich gewisse Reservestoffe abgelagert, die für den momentanen Verbrauch ausreichen; dauert jedoch die vermehrte Arbeit, die der Muskel zu leisten hat, länger, dann müssen von weiter gelegenen Stellen her rasch Mittel herbeigeschafft werden, um die dem arbeitenden Muskel näher stehenden Depots wieder mit neuem Material zu füllen. Und selbst im vorgeschrittenen Hungerzustand sind noch immer Möglichkeiten vorhanden, um lebenswichtige und stets arbeitende Organe möglichst ausreichend mit mehr Material zu versorgen. Beim normalen Herzmuskel dürfte, wenn in Folge erhöhter Arbeit die eigenen Depots erschöpft sind, die im Hungerzustand gering bemessene Zufuhr an Mehrstoffen genügen, um bei vermehrter Arbeit ein Erlahmen der Herzkraft für längere Zeit hintanzuhalten. Das hypertrophische Herz braucht dagegen schon im Ruhezustand wegen seiner Muskelmasse mehr Nährmaterial. Sind daher nach erhöhter Arbeit die eigenen Depots verloren gegangen, dann muss sich der Zuschuss an Mehrstoffen von den peripheren Theilen des Organismus her ausgiebiger gestalten, und dies in desto grösserem Ausmaasse, wenn weiterhin das Herz mehr Kraft aufbieten soll. Der hungernde Organismus scheint einem solchen Erforderniss nicht nachkommen zu können, und deswegen dürfte der hypertrophische Herzmuskel im Hungerzustande bei erhöhter Arbeit früher erlahmen, als unter gleichen Umständen der normale. In wieweit der Einfluss der intravenösen Zuckerinjectionen im Sinne einer Ernährung zu verwerthen ist, müssen weitere Untersuchungen lehren. Im Allgemeinen dürfte man sich schon jetzt eher für als dagegen aussprechen.

Literatur.

1. Martius, Allgemeine Kreislaufstörungen. Lubarsch-Osterstag, Ergebnisse I. 1895.
2. Krehl, Archiv für klin. Medicin. 1890. — Pathologische Physiologie. 4. Aufl. 1906.



3. Romberg, Archiv f. klin. Med. Bd. 53. — Lehrbuch der Krankheiten des Herzens und der Blutgefässe. Stuttgart, Enke, 1906.
4. Schrötter, Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. 1891.
5. Zuntz, Dubois' Archiv. 1894.
6. Romberg und Hasenfeld, Archiv f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 39.
7. Hasenfeld und Fenyvessy, Berliner klin. Wochenschr. 1899. No. 4.
8. Locke, Centralbl. f. Phys. 1900. — Journal of Physiol., Proc. phys. Soc. XXXI. 2. p. XIII.
9. Locke und Rosenheim, Journal of Physiol., Proc. phys. Soc. XXXI. 2. p. XIV.
10. Aschoff und Tawara, Die heutige Lehre von den patholog.-anatom. Grundlagen der Herzschwäche. Jena 1906.

VIII

Aus der I. medicinischen Universitätsklinik in Wien.

Die Einwirkung des Arsen auf die Autolyse.

Von

Dr. **Leo Hess** und Dr. **Paul Saxl.**

Erfahrungen aus jüngster Zeit haben gezeigt, dass dem Arsen neben seinen sonstigen pharmakologischen Wirkungen ein besonderer Einfluss auf protozoäre Affectionen zukomme (5). Insbesondere konnte Löffler den Nachweis liefern, dass unter der Einwirkung des Arsen sowohl in vitro wie auch im Thierkörper die Trypanosomen der Nagana-Krankheit rasch vernichtet werden. Von einem anderen Gesichtspunkte ausgehend, konnte Laqueur (4) für das Chinin, dessen deletärer Einfluss auf Protozoen schon seit langem bekannt ist, zeigen, dass dasselbe im Stande sei, den postmortalen Eiweissabbau der Zellen zu hemmen.

Die Aehnlichkeit der pharmakologischen Wirkung des Arsen und des Chinin führte uns darauf, die Einwirkung der arsenigen Säure auf die Autolyse zu studiren, zumal uns überdies die zufällige Beobachtung von Organen, die für andere Zwecke mit arseniger Säure injicirt und im Brutschranke der postmortalen Autolyse überlassen worden waren, gelehrt hatte, dass sich diese wesentlich besser conservirten als Organe ohne Arsenzusatz[1])

Die zum Nachweise dieser Vermuthung angestellten Versuche bestanden darin, dass die Leber eines eben getödteten Kaninchens, von Gallenblase und grossen Gefässen befreit, in annähernd gleiche, genau gewogene Portionen getheilt wurde, die in fein zerschnittenem Zustande in gleich grosse, gut abschliessende Glasgefässe eingetragen wurden. Es wurden hierauf je 15 ccm physiologischer Kochsalzlösung und je 5 ccm einer $1\frac{1}{2}$ proc. Aufschwemmung von arseniger Säure[2]) in Wasser, anderen Portionen nur 20 ccm physiologischer Kochsalzlösung zugefügt und schliesslich allen Portionen je 2 ccm Toluol zugesetzt. Die luftdicht abgeschlossenen Gefässe wurden gut durchgeschüttelt und im Brutschrank bei einer Temperatur von 37° C. durch 1 bis 10 Tage der Autolyse überlassen. Wiederholte Züchtungsversuche ergaben Sterilität

1) Die bessere Conservirung von Arsen-Leichen ist schon lange bekannt.

2) Wir verwendeten arsenige Säure, da diese und deren Salze in der Therapie am häufigsten verwendet werden.



der Organportionen. Sowohl frische Controlportionen, als auch die autolysirten Portionen wurden auf ihren Gehalt an löslichem Eiweiss untersucht, die coagulablen Eiweisskörper nach dem Vorgange von E. Schlesinger (9) ausgefällt. Die einzelnen Portionen wurden mit Essigsäure zur deutlich sauren Reaction angesäuert, unter Zusatz einiger Cubikcentimeter einer 1 proc. Kaliummonophosphat-Lösung bis zum Sieden erhitzt und abfiltrirt, im Filtrat der Stickstoff nach Kjeldahl bestimmt. Zur Controle wurde jedesmal das Filtrat halbirt und in jeder Hälfte die Stickstoffbestimmung vorgenommen.

Aus einer grossen Zahl von Versuchen seien die folgenden hier angeführt.

Versuch 1.

Gewicht der Lebersubstanz	Zustand des Organs	Zusatz von arseniger Säure (1,5 : 100,0)	Löslicher N-Gehalt in g		Zunahme von löslichem N in g, berechnet auf 10 g Lebersubstanz
			in der Leberportion	berechnet auf 10 g Lebersubstanz	
5,6	frisch	0	0,0112	0,0199	—
4,55	nach 1 tägig.	0	0,0190	0,0361	0,0162
4,30	Autolyse	5 ccm	0,0123	0,0287	0,0088
3,90	nach $1^1/_2$täg.	0	0,0304	0,0778	0,0579
3,97	Autolyse	5 ccm	0,0194	0,0479	0,0280
4,40	nach 6 tägig.	0	0,0342	0,0776	0,0577
4,16	Autolyse	5 ccm	0,0314	0,0750	0,0551

Versuch 2.

Gewicht der Lebersubstanz	Zustand des Organs	Zusatz von arseniger Säure (1,5 : 100,0)	in der Leberportion	berechnet auf 10 g Lebersubstanz	Zunahme von löslichem N in g, berechnet auf 10 g Lebersubstanz
3,1	frisch	0	0,0108	0,0336	—
3,77		5 ccm	0,0258	0,0683	0,0347
2,53	nach 2 tägig.	5 ccm	0,0153	0,0602	0,0266
3,45	Autolyse	0	0,0330	0,1008	0,0672
3,06		0	0,0307	0,0994	0,0658
2,74	nach 3 tägig.	5 ccm	0,0217	0,0718	0,0382
2,55	Autolyse	0	0,0343	0,1344	0,1008

Versuch 3.

Gewicht der Lebersubstanz	Zustand des Organs	Zusatz von arseniger Säure (1,5 : 100,0)	in der Leberportion	berechnet auf 10 g Lebersubstanz	Zunahme von löslichem N in g, berechnet auf 10 g Lebersubstanz
3,6	frisch	0	0,0221	0,0612	—
3,35	nach 1 tägig.	0	0,0399	0,1171	0,0559
4,10	Autolyse	5 ccm	0,0283	0,0670	0,0058
4,85	nach 8 tägig.	0	0,0621	0,1358	0,0746
4,70	Autolyse	5 ccm	0,0612	0,1301	0,0689

Diese Versuche beweisen deutlich den hemmenden Einfluss der zugesetzten arsenigen Säure. Da dieser in den ersten Stadien der Autolyse am lebhaftesten ist, späterhin abnimmt und gegen Ende überhaupt nicht mehr erkennbar ist, lässt sich wohl mit grosser Wahrscheinlichkeit ein primärer, die Zellen selbst schädigender Einfluss ausschliessen[1]).

1) In den seltenen Fällen, in denen bereits die frische Leber einen hohen Gehalt an löslichem Eiweiss aufwies (für die frische Leber etwa 0,08 g N auf 10 g Substanz), war der hemmende Einfluss des Arsens bei obiger Versuchsanordnung in der Regel nicht zu constatiren. Dieses Verhalten fanden wir am häufigsten bei alten, gut gemästeten

Es handelte sich nun darum, die minimale, eben noch wirksame Concentration der arsenigen Säure zu ermitteln. Als solche verwendeten wir 1 ccm einer kalt gesättigten wässrigen Lösung der arsenigen Säure (arsenige Säure löst sich in der Kälte im Wasser nur in minimalen Spuren, nach **Kunkel** im Verhältnisse 1 : 355)[1]).

Versuch 4.

Gewicht der Lebersubstanz	Zustand des Organs	Zusatz von arseniger Säure	Löslicher N-Gehalt in g: in der Leberportion	Löslicher N-Gehalt in g: berechnet auf 10 g Lebersubstanz	Zunahme von löslichem N in g, berechnet auf 10 g Lebersubstanz
5,2	frisch	0	0,0189	0,0363	—
5,0	nach 1tägig. Autolyse	0	0,0522	0,1044	0,0781
4,7		1 ccm gesättigter Lösung	0,0462	0,0983	0,0620
4,7		5 ccm gesättigter Lösung	0,0470	0,1000	0,0637
5,2		10 ccm gesättigter Lösung	0,0494	0,0950	0,0587
5,8		5 ccm übersättigt. Lösung (1,5 : 100,0)	0,0503	0,0867	0,0504

Versuch 5.

Gewicht der Lebersubstanz	Zustand des Organs	Zusatz von arseniger Säure	in der Leberportion	berechnet auf 10 g Lebersubstanz	Zunahme
3,6	frisch	0	0,0221	0,0612	—
3,35	nach 1tägig. Autolyse	0	0,0399	0,1171	0,0559
2,65		1 ccm gesättigter Lösung	0,0252	0,0950	0,0338
4,00		5 ccm gesättigter Lösung	0,0370	0,0924	0,0312
4,10		5 ccm übersättigt. Lösung (1,5:100.0)	0,0283	0,0670	0,0058

Wie aus Versuch 4 und 5 hervorgeht, war auch bei hochgradiger Verdünnung die hemmende Wirkung der arsenigen Säure noch deutlich zu erkennen. Zu entscheiden war noch die Frage, ob diese Wirkung eine specifische sei oder sich auch auf andere proteolytische Fermente erstrecke.

Zu diesem Behufe wurden Verdauungsversuche, mit und ohne Zusatz von Arsen, mit Pepsin, Trypsin und Erepsin angestellt, welches letztere nach den Angaben von **C. Cohnheim** (2) gewonnen worden war. Die quantitative Bestimmung der Verdauungsproducte erfolgte nach **Löhlein** (6).

Versuch 6.

	Aciditätszunahme nach Volhard: titr. 100 ccm
Pepsinlösung	31,6 ccm $^{1}/_{10}$ n NaOH
Dieselbe Menge Pepsinlösung + 10 ccm ars. Säure (1,5 : 100)	37,2 „
Trypsinlösung	43,4 „
Dieselbe Menge Trypsinlösung + 10 ccm ars. Säure (1,5 : 100)	38,8 „

Thieren. Bei niedrigem Gehalt der frischen Leber an löslichem Eiweiss fanden wir immer die Hemmungs-Wirkung.

1) **Kunkel, A.**, Handbuch der Toxikologie. 1901. S. 254.



Versuch 7.

	Aciditätszunahme nach Volhard
Pepsinlösung	63,0 ccm 1/10 n NaOH
Dieselbe Menge Pepsinlösung + 15 ccm ars. Säure (1,5 : 100)	60,8 „
Trypsinlösung	61,4 „
Dieselbe Menge Trypsinlösung + 15 ccm ars. Säure (1,5 : 100)	60,2 „
Erepsinlösung	52,4 „
Dieselbe Menge Erepsinlösung + 15 cm ars. Säure (1,5 : 100)	50,4 „

Somit liess sich ein hemmender Einfluss der arsenigen Säure auf den Eiweissabbau durch die genannten Fermente nicht constatiren. Wir müssen daher der arsenigen Säure eine specifisch hemmende Wirkung auf die autolytische Zellfunction zuerkennen.

Ausgehend von der in gewisser Hinsicht ähnlichen Wirkung des Arsen und Chinin auf Protozoen konnten wir einen weiteren Parallelismus in ihrer hemmenden Einwirkung auf das autolytische Ferment feststellen. Wir erinnern hier daran, dass von einigen Autoren[1]) dem Arsen auch eine eiweisssparende Wirkung zugeschrieben wird (7), wie dies von Chinin schon lange bekannt ist. Endlich sei noch darauf hingewiesen, dass in der hemmenden Wirkung des Arsens auf die Autolyse die Möglichkeit einer Erklärung seines das Wachsthum maligner Tumoren einschränkenden Einflusses zu suchen ist.

Wiederholt wurde von verschiedener Seite die toxische Wirkung des Arsen mit der des Phosphor verglichen. Nach den vorliegenden Untersuchungen ist ihr Verhalten der postmortalen Autolyse gegenüber ein direct gegensätzliches (8), eine Thatsache, die dadurch an Bedeutung gewinnt, dass bei der Phosphorvergiftung die Steigerung der Autolyse im Vordergrunde des Vergiftungsbildes steht.

Dennoch besteht in ihrer Einwirkung auf die Autolyse insofern eine Uebereinstimmung, als, ebenso wie das Arsen bloss in den ersten Phasen der Autolyse seine hemmende Wirkung entfaltet, die beschleunigende Wirkung des Phosphor (8) nur in den Anfangsstadien zurecht besteht und späterhin nicht mehr zu erkennen ist. Sowohl die Wirkung des Arsen wie die des Phosphor dürften specifische Katalysatoren-Wirkungen sein: die des Phosphor eine beschleunigende, die des Arsen eine hemmende Katalysator-Wirkung[2]).

1) Siehe v. Noorden, Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels.

2) Während der Drucklegung dieser Arbeit erschien ein Vortrag von E. Laqueur, der sich gleichfalls mit dem Einfluss des Arsen auf die Autolyse befasst, zu dem gleichen Resultate kommt, dieses aber insofern anders deutet, als er die Beeinflussung der Zellautolyse durch Arsen für etwas rein postmortales anspricht.



Literatur.

1. Arinkin, M.. Ueber den Einfluss einiger anorganischer und organischer Säuren auf die Autolyse der Leber. Zeitschr. für physiologische Chemie. 53. 1907.
2. Cohnheim, O., Die Umwandlung des Eiweisses durch die Darmwand. Zeitschr. für physiologische Chemie. 33. 1901.
3. Jacoby, M., Ueber die Beziehungen der Leber- und Blutveränderungen bei Phosphorvergiftung zur Autolyse. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 30. 1900.
4. Laqueur, E., Ueber die Wirkung des Chinins auf Fermente mit Rücksicht auf seine Beeinflussung des Stoffwechsels. Arch. für experim. Pathologie. 55. 1906.
5. Löffler, F. und Rühs, K., Die Heilung der experimentellen Nagana (Tsetsekrankheit). Deutsche medicinische Wochenschrift. 1907. No. 34.
6. Löhlein, W., Ueber die Volhard'sche Methode der quantitativen Pepsinbestimmung durch Titration. Hofmeister, Beiträge zur chemischen Physiologie und Pathologie. 7. 1906.
7. v. Noorden, C., Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. 2. Aufl. 1907. 2. Bd. S. 756.
8. Saxl, P., Ueber die Beziehungen der Autolyse zur Zellverfettung. Hofmeister's Beiträge. 10. 1907.
9. Schlesinger, E., Untersuchungen über die Abhängigkeit der autolytischen Processe von physiologischen und pathologischen Verhältnissen. Hofmeister's Beiträge. 4. 1904.
10. Wiener, H., Ueber den Einfluss der Reaction auf die autolytischen Vorgänge. Centralblatt für Physiologie. 19. 349.



IX.

Aus der medicinischen Klinik der Academie für practische Medicin in Düsseldorf. — Director: Prof. Dr. A. Hoffmann.

Ueber Morphium-Diabetes.

Von

Dr. **W. Spitta**, †
Assistenten der Klinik.

Die Literatur, welche Aufschluss geben will über die Schicksale, welche das Morphium im menschlichen und thierischen Organismus erleidet, ist eine sehr umfangreiche. Sie lässt sich im Wesentlichen dahin zusammenfassen, dass schon kurze Zeit nach Einverleibung des Giftes, sei es in die Blutbahn, sei es in die Lymphbahn, dasselbe als solches nicht mehr oder nur in ganz geringen Mengenverhältnissen, und dann meist in Magen- und Darmcanal [Alt[1]), Marmé[2]), Leineweber, Tauber[3])] nachweisbar ist. Nach Ansicht der meisten älteren Autoren erleidet es eine Umsetzung, die den Nachweis des Giftes als solches unmöglich machen. [Taylor[4]), Erdmann[5]), Cloetta[6]), Buchner[7]), Jaques[8]) u. A.]

Aus der sorgsamen Arbeit von E. Landsberg[9]) entnehmen wir, „dass das Morphium sowohl subcutan als per os gegeben allerhöchstens nur in Spuren im Urin zu finden ist“, und zwar nur dann, wenn das Vermögen des Blutes, Morphium zu zersetzen, durch das demselben entsprechende Quantum erschöpft ist.

Landsberg stellt sich hierzu in schroffen Gegensatz zu Kautzmann[10]), der auf Grund seiner Versuche behauptet, dass der Nachweis

1) Alt, Berliner klin. Wochenschr. 1875. No. 48.

2) Marmé, Untersuchungen z. acut. u. chron. Morphiumvergiftung. Deutsche med. Wochenschr. 1883. No. 14.

3) Ueber das Schicksal des Morphiums im thierischen Organismus. Archiv f. exp. Path. u. Pharmakol. 27.

4) Taylor, Die Gifte. Uebers. von Seydeler. Cöln 1862.

5) Annal. d. Chem. u. Pharm. Bd. 122. S. 360.

6) Cloetta, Virchow's Archiv. 35. — Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 50.

7) Buchner, Neues Repertor. f. Pharmacie. 1867.

8) Jaques, Essai sur la localisation des alcaloides dans le foie. Thèse. 64. Brüssel 1880.

9) Landsberg, Archiv f. Physiol. Bd. 23. S. 413.

10) Kautzmann, Beiträge für d. gerichtlich chem. Nachweis d. Morphins u. Narcotins in thierischen Flüssigkeiten u. Geweben. Dorpat 1868.



des Morphiums im Harn mit kaum geringerer Schärfe gelinge, als bei manchen Metallgiften. Auch Burkart[1]) und Harrington[2]) haben im Gegensatz dazu Morphium trotz sorgfältiger Untersuchung und Burkart selbst bei chronischer Morphiumvergiftung, also bei Einnahmen grosser Giftmengen, im Urin nicht finden können. Es könnte jedoch dieses Resultat seine Erklärung finden in der Annahme, die Faust[3]) der Gewöhnung des Organismus an das Alcaloid zu Grunde legt.

Bei dem Zwiespalt, der bezüglich des Morphiumnachweises im Urin besteht, lag es nahe, nicht das Morphium als solches, sondern ein Umwandlungsproduct zu suchen. Arbeiten in dieser Richtung liegen vor u. A. von Donath[4]), der vergeblich als Spaltungsproduct Dehydromorphin im Urin gesucht hatte, und ferner von Stolnikow[5]).

„Nach Einführung von Morphium und Morphin-Schwefelsäure in den Organismus steigt nach ihm die Quantität der Aetherschwefelsäure im Verhältniss zu der Schwefelsäure in den Sulfaten im Harn unverkennbar. Eine Ausscheidung von Morphin in dem Harn in Gestalt von Morphin-Aetherschwefelsäure findet nicht statt. Wir haben nicht einmal die geringsten Spuren der Morphin-Aetherschwefelsäure im Urin erhalten können. Folglich wird die Vermehrung der Aetherschwefelsäure nicht direct durch Morphin, sondern durch andere Körper hervorgerufen."

Auch Marmé behauptet, dass ein Theil des Morphins zu Oxydimorphin oxydirt werde. Er hat aber im Urin dafür keinen Anhaltspunkt gefunden.

Mit Recht konnte Faust in seiner oben genannten Arbeit sagen, dass nach dem, was die Literatur an Ergebnissen bezüglich des Morphinnachweises im Urin gebracht hat, „es mit Sicherheit feststeht, dass man bei Untersuchungen über das Schicksal dieses Alkaloides im thierischen Organismus die im Harn erscheinenden Mengen der unveränderten oder umgewandelten Substanz unberücksichtigt lassen kann."

In eine andere Bahn werden die Untersuchungen gelenkt durch die Beobachtung, dass nach Morphiumgenuss im Urin eine reducirende Substanz ausgeschieden wird. Von allen älteren Autoren wird diese als Zucker (Glycose) angesprochen.

In seiner Biographie „Die Morphiumsucht" beschreibt Lewinstein[6]) wohl zum ersten Mal einige Fälle, „in denen nach Morphiumgenuss Reduction des Kupfer-Oxydhydrats zu Kupfer-Oxydul eintrat, und in den ersten zwei Tagen nach der Entwöhnung des Alkaloides eine Drehung

1) Burkart, Weitere Mittheilungen über chronische Morphiumvergiftung. Bonn 1882.

2) Grundriss d. Arzneimittellehre. Schmiedeberg. III. Aufl. 1895.

3) Faust, Ueber die Ursachen der Gewöhnung an Morphin. Archiv f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 44.

4) Donath, Das Schicksal des Morphiums im Organismus. Pflüger's Archiv. 38. 1886. S. 36.

5) Stolnikow, Ueber die Bedeutung der Hydroxylgruppen in einigen Giften (Bericht der Deutschen chem. Gesellschaft. 17. Ref. 384). Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. phys. Chem. Bd. VIII.

6) Lewinstein, Berliner klin. Wochenschr. 1875. No. 48.



der Polarisationsebene nach links; bei einem dritten Fall wurde die Polarisationsebene nicht abgelenkt“. Zur Beurtheilung dieses Symptomes bemerkt Verfasser nur, dass die Reduction nicht von Chloral herrühren könne.

Auch Muskulus[1]) und Mering fanden, ähnlich wie Lewinstein, eine Reduction, und dass eine Linksdrehung im Morphiumharn, „und zwar eine viel stärkere, als durch Morphin bedingt sein kann, selbst wenn man annimmt, dass alles Morphium unzersetzt in den Harn übergegangen sei“.

1879 konnte C. Eckhard[2]) in seiner Arbeit über den Morphiumdiabetes schreiben, dass er unter den verschiedenen Formen, Diabetes experimentell zu erzeugen, die Morphiuminjection als die bei weitem am practischbeste anerkennen müsse. Unfehlbar rufe sie Hydrämie und Diabetes hervor. Den Nachweis des Zuckers erbringt Eckhard durch die Gährungsprobe und die Reduction mit Fehling'scher Lösung.

Araki[3]) förderte das Verständniss des Zustandekommens der reducirenden Eigenschaften des Morphiumurins durch seine Untersuchungen „über die Bildung von Milchsäure und Glycose im Organismus bei Sauerstoffmangel“. An der Hand verschiedener Vergiftungen prüft er diese Verhältnisse unter Anderem auch unter Zuhülfenahme des Morphiums. Die Versuche sind angestellt an Fröschen, Kaninchen und Hunden. Auf die Endresultate seiner Arbeit komme ich an anderer Stelle zurück, hier sei nur erwähnt, dass auch er die Reduction als eine Folge von Auftreten der Glycose im Morphiumurin auffasst. In der Besprechung der Versuchsordnung bei Araki heisst es wörtlich:

„Zum Nachweis von Glycose wurde von mir in den zu schildernden Versuchen, ausser der Reduction von Kupferoxyd in alkalischer Lösung, die Gährung, die Darstellung des Glycosazons in deutlichen Krystallen und die Circumpolarisationsprüfung benützt. Zur quantitativen Bestimmung, soweit Material hierzu disponibel war, dienten Circumpolarisation und Gährung mit Bierhefe. Wenn das vorhandene Untersuchungsmaterial nicht sehr reichlich zu Gebote stand, habe ich mich begnügt, durch Trommer's Probe und Prüfung mit Phenylhydrazin bei Siedetemperatur festzustellen, ob viel oder wenig Glycose in der Flüssigkeit enthalten war, weil es mir in erster Linie darum zu thun war, über das Vorhandensein und die Quantität von Milchsäure im Harn — Blut — und in Organen der Versuchsthiere sicheren Aufschluss zu erhalten.“

Prüft man nun speciell die Ergebnisse des Glycosenachweises bei Araki, soweit sie für den Morphiumharn in Betracht kommen, so findet man folgende Angaben:

Versuche an Fröschen:

1. Versuch 0,02 Morph. hydrochl. subcutan . . . . Zucker fehlt
2. „ 0,02 „ „ in d. Lymphsäcke . . „ „

1) Ber. d. chem. Ges. 1875. S. 662 ff.

2) Beiträge zur Anat. u. Physiol. 1879.

3) Araki, Ueber die Bildung von Milchsäure u. Glycose im Organismus bei Sauerstoffmangel. Zeitschr. physiol. Chem. 15.

Versuche an Kaninchen:

bei guter Fütterung	1. Versuch	0,05	Morph. hydrochl.	subcutan	Zucker in bedeut. Menge
	2. „	0,05	„	„	„ „ „ „
	3. „	0,06	„	„	„ „ „ „
bei inaniert. Thier	4. „	0,06	„	„	Zucker fehlt.

Versuche an Hunden:

bei guter Fütterung	1. Versuch	0,01	Morph. hydrochl.	subcutan	Zucker in bedeut. Menge
	2. „	0,02	„	„	„ „ „ „
	3. „	0,02	„	„	„ „ „ „
bei inaniert. Thier	4. „	0,02	„	„	Zucker fehlt.

Es ist zu bedauern, dass eine quantitative Bestimmung des Zuckers hier nicht angestellt worden ist. In der Besprechung der Literatur betont der Verfasser eingangs dieser Arbeit, dass bei den spärlichen Angaben es wünschenswerth wäre, zunächst die Frage zu entscheiden, ob die Reduction, die der Harn nach der Einführung des Morphins in den Organismus zeigt, durch das Auftreten von Glycose oder durch eine andere unbekannte Substanz hervorgerufen wird.

Da im Verlauf der Abhandlung stets in den Tabellen „Zucker" angeführt ist, so glaube ich, dass dadurch Araki sich die Antwort selbst gegeben hat.

Dass diese Reduction an Traubenzucker gebunden sein muss, betont mit aller Schärfe Luzatto[1]) und ebenso Naunyn in seinem „Diabetes mellitus". Naunyn schreibt unter Anderem, dass nach Morphium-, Aether- und Chloroformnarkose häufig Zucker bis zu mehreren Procenten auftritt. Aus der Arbeit von Luzatto führe ich den Beweis vom Nachweis der Glycose wörtlich an.

Verfasser spritzt Hunden 4—5 cg Morphium pro Kilo Körpergewicht ein und findet dann im Urin eine verhältnissmässig kurz andauernde Reduction. Ueber das Zustandekommen und die Natur derselben schreibt er Folgendes: „Das Reductionsvermögen des Harns nach Morphiumvergiftung ist niemals sehr stark, mit Fehling'scher Lösung titrirt, entspricht es ungefähr 5—6 p.M. Dextrose, gewöhnlich aber ist es noch geringer (2—4 p.M.) und da bei meinen Hunden die ausgeschiedene Harnmenge 300—400 ccm betrug, so ergiebt sich, dass die reducirende Substanz auf Dextrose berechnet nie mehr als 2 g betrug. Das Reductionsvermögen des Harns ist zweifellos an das Vorhandensein von Traubenzucker gebunden. In der That war der Harn — oder besser die mit ammoniakalischer Bleilösung isolirte Substanz — optisch rechtsdrehend, mit Bierhefe gährungsfähig, zeigte nicht die Farbenreactionen der Pentosen oder der Glycuronsäure und gab mit Phenylhydrazinhydrochlorid und Natriumacetat einen sehr reichlichen Niederschlag von Osazonkrystallen, welche nach wiederholtem Umkrystallisiren aus Alkohol und aus Pyridin den Schmelzpunkt bei 203 bis 206 hatten. Dieser Schmelzpunkt entspricht bekanntlich dem des

1) Luzatto, Ueber die Natur und die Ursache d. Morph.-Glycosurie. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 52.



Traubenzuckerosazons. Deshalb scheint es mir nicht erforderlich, weitere Beweise für die Dextrosenatur der reducirenden Substanz beizubringen." Nach Luzatto ebenso wie nach Araki bekommt man die Reduction nur nach reichlicher Fütterung und ferner nimmt die Glycosurie mit der Morphiumgewöhnung ab (Faust). Im Gegensatz zu den letztgenannten Autoren betont Seelig[1]), dass die glycosurische Wirkung des Morphiums sehr grossen Schwankungen unterworfen und überhaupt sehr inconstant seien.

Interessant ist die Angabe von Jac. G. Otto[2]) über den Zuckergehalt des Blutes und den Gehalt an reducirender nicht gährungsfähiger Substanz des Blutes unter verschiedenen Umständen. Er prüfte zuerst das normale Blut, und dann unter Anderem auch das Blut von mit Morphium narkotisirten Thieren, und fand, dass der Gehalt an Zucker im Blut etwas ansteige, dass aber der Gehalt an reducirender nicht gährungsfähiger Substanz in diesem Falle noch erheblicher ansteige. Damit stimmt für ihn die öfter angeführte Dissonanz zwischen quantitativer Zuckerbestimmung durch Titration einerseits und Gährung andererseits überein. Seegen[3]) wendet sich in einer neueren Arbeit gegen diese Schlussfolgerung. Aehnlich wie die Morphiumglycosurie werden die Glycosurien auch nach anderen Giften, wie Curare, Strychnin, Amylnitrit, Nitrobenzol, Kohlenoxyd, Schwefelkohlenstoff u. a. beobachtet. Wie schon im Nachweis des Auftretens von Zucker nach Einführung dieser Substanzen in den Organismus bezüglich der Regelmässigkeit des Eintretens Meinungsverschiedenheiten herrschen, so ist dies noch mehr der Fall bezüglich ihrer Erklärung.

Nach Pflüger handelt es sich nur um einen ähnlichen Vorgang wie beim Zuckerstich-Diabetes. Wohl auf nervösem Wege (Eckhard) kommt es zu einer Glycogenausschwemmung aus der Leber, zur Glycämie und in Folge dessen zur Glycosurie. Dafür würden u. a. die Versuchsreihen von Aracki sprechen. Er fand, dass bei gutgenährten Thieren (Hunden und Kaninchen) Zucker nach Morphiumeinfuhr auftritt, bei hungernden nicht. Ferner fand Aracki für die Sauerstoffabsperrung (Versuche im pneumatischen Kasten) und für die Kohlen-Oxydvergiftung, Langendorff[4]) bezüglich der Strychninvergiftung und Sebold und Hoffmann[5]) für die Vergiftung mit Amylnitrit, dieselben Verhältnisse. In allen diesen Fällen tritt die Glycosurie nur bei gutgenährten Thieren ein, bei Glycogenarmen bezw. entleberten Thieren wird sie stets vermisst. von Noorden in seiner Pathologie des Stoffwechsels konnte in dem Abschnitt über Pathogenese der Glycosurie schreiben, dass immer dann, wo unter solchen und ähnlichen Verhältnissen transitorische Glycos-

1) Seelig, Ueber Aetherglycosurie und ihre Beeinflussung durch intravenöse Sauerstoffinfusion. Archiv f. exp. Path. u. Pharm. 52.

2) Jac. G. Otto, Ueber den Gehalt des Blutes an Zucker und reducirender Substanz unter verschiedenen Umständen. Arch. f. Physiol. Bd. 35. S. 467.

3) Seegen, Ueber gährungsunfähige reducirende Substanzen im Blut. Pflüger's Archiv. Bd. 37. S. 369.

4) Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1887.

5) Sebold, Amylnitritdiabetes. Inaug.-Diss. März 1874.



urie auftritt, reichliche Füllung der Leber mit Glycogen angenommen werden dürfe. Im Gegensatz dazu wies Straub[1]) nach, dass bei der Kohlenoxydvergiftung der Glycogengehalt der Leber keine wesentliche Bedeutung habe. Ja, es bewirke Eiweisshunger, selbst bei überwiegender Kohlehydratzufuhr, ein Verschwinden der Glycosurie und es tritt bei Zufuhr von reinem Kohlehydrat keine Glycosurie auf, vielmehr komme der Zucker im Urin wesentlich nach reichlicher Eiweisszufuhr zu Stande. Es konnte Langendorff[2]) nach Curarevergiftung Zucker selbst nach Exstirpation der Leber deutlich nachweisen.

Eine zweite Theorie erklärt das Auftreten von Zucker in den besprochenen Fällen als Folge eines Mangels an Oxydation. Loewi in seiner Abhandlung „über Arzneimittel und Gifte in ihrem Einfluss auf den Stoffwechsel" sondert hierbei solche ab, die für Sauerstoffmangel charakteristische Symptome hervorrufen. Es kann sich dabei handeln um eine Störung der Sauerstoffzuleitung zu den Geweben, oder um eine Störung der Oxydationsfähigkeit der Gewebe selbst. Diese Theorie wird gestützt durch Versuche über den Curare-Diabetes, der nach Schiff und Sauer[3]) bei künstlicher Athmung ausbleibt. Ferner konnte Seelig[4]) bei Aether-Glycosurie durch gleichzeitige Sauerstoffinfusionen die Glycosurie aufhalten, eine bestehende allerdings nicht zum Verschwinden bringen. Naunyn bezeichnet die Morphium-Glycosurie ebenso wie die Aether-Glycosurie als eine sogenannte Narkosen-Glycosurie, denn nach reichlicher Aether-Inhalation ohne Narkose tritt sie nicht auf.

Ferner spricht noch gegen die Theorie des Sauerstoffmangels, dass es Fälle schwerer langdauernder Atheminsufficienz bei Menschen giebt, die keine Glycosurien aufweisen und zwar auch bei Menschen mit sonst gutem Ernährungszustand.

Auf die Theorie Paul Meyer's von der unvollkommenen Oxydation des Traubenzuckers und der Bildung von gepaarter Glycuronsäure komme ich später zurück. Auch die neuesten Untersuchungen haben keine völlige Klarheit zu verschaffen gewusst. Es handelt sich wohl um zwei Fragen. Ist die reducirende Substanz im Morphiumurin Zucker und stammt dieser Zucker dann von dem Zuckerstoffwechsel her in der Form, wie sie einerseits durch Glycogenausschwemmung aus der Leber, andererseits durch Oxydationsmangel angenommen wird, oder liegt die Sache am Ende so, dass die reducirende Substanz ein Umwandlungsproduct des Morphiums selbst ist. Schon die in der Litteratur öfters erwähnte Linksdrehung, ferner die merkwürdige Form der Reduction, ferner das verschiedene Verhalten der Glycosazonbildung musste stutzig machen. Auf Grund dieser theoretischen Ueberlegungen wandte ich mich zuerst der Untersuchung folgender Frage zu:

Ist die reducirende Substanz im Morphiumurin Zucker oder nicht?

---

1) Straub, Arch. f. exp. Path. u. Pharmacol. Bd. 38. 1897.
2) Langendorff, Arch. f. Anat. u. Physiol. 1886.
3) Sauer, Ueber den sog. Curarediabetes. Arch. f. Physiol. Bd. 49. S. 423.
4) Seelig, s. ob. citirte Arbeit.



Bevor ich auf die Beschreibung der Darstellungsweise der reducirenden Substanz eingehe, sei hervorgehoben, dass die Untersuchungen allesammt an einem und demselben Individuum vorgenommen sind. Es handelte sich dabei um einen Morphinisten, einen noch ziemlich kräftigen Mann, der schon seit 7 Jahren sich sehr hohe Dosen Morphium einspritzt. Da die Angaben eines Morphinisten nie zuverlässig sind, so möge genügen, dass er während der dreimonatigen Beobachtung hier im Krankenhaus pro Tag 9—10 Spritzen einer 1 proc. Lösung erhalten hat. Die Urinmengen schwankten zwischen 1500—2000 ccm und wurden jedesmal sofort verarbeitet. Etwaiges Eiweiss wurde vorher ausgefällt, was aber nur zweimal nothwendig war. Jedesmal ergab eine kleine Probe des Urins schwache, aber noch deutliche Reduction. Das specifische Gewicht war niemals auffallend hoch, es bewegte sich stets in den Grenzen der Norm.

Es braucht kaum hervorgehoben zu werden, dass jedesmal nach Fällungen, Auswaschungen genau die Reductionsfähigkeit nachgeprüft wurde. Für den Fall einer Nachprüfung mache ich darauf aufmerksam, dass die reducirende Substanz sehr empfindlich ist gegen concentrirte Mineralsäuren.

Zur Darstellung des reducirenden Körpers wird der Urin mit Essigsäure angesäuert und mit Bleiacetat unter Hinzufügung von Bariumchlorid vollständig ausgefällt. Alsdann wird mit Ammoniak sorgfältig neutralisirt, mit basischem Bleiacetat gefällt und der Niederschlag, in dem die reducirende Substanz sich befindet, gut ausgewaschen, mit Schwefelwasserstoff zerlegt, wiederholt mit Aether ausgeschüttelt und im Vacuum zu einem kleinen Volumen eingedampft. Zu der erhaltenen concentrirten Lösung, die wegen Anwesenheit von Salzsäure sauer reagirt, wird zur Entfernung des Chlors Silbercarbonat zugesetzt, und in das klare Filtrat zur Entfernung des überschüssigen Silbers Schwefelwasserstoff eingeleitet. Das Filtrat wird mit Chinin in reiner Substanz versetzt, so lange sich dies noch löst; dabei scheidet sich dann ein dunkler schmieriger Körper ab, der abfiltrirt und zur vollständigen Auswaschung mit Wasser durchgeknetet wird. Das erhaltene klare Filtrat wird im Vacuum eingedampft, wobei sich dann kleine feine seidenglänzende Nadeln abscheiden, die in Alkohol löslich, in Aether unlöslich sind. Der fast trockene Rückstand wird mit gewöhnlichem Alkohol aus dem Kolben gespült und mit Aether versetzt, bis kein Niederschlag mehr entsteht. Nun wird unter Umständen mit Thierkohle zur völligen Klarheit filtrirt und wieder im Vacuum eingedampft. Dabei bleibt ein syrupförmiger Rückstand, der wasserlöslich ist. Der erhaltene Syrup wird wiederholt mit Aether durchgerieben, wobei er vollständig fest und pulverig wird.

Die so erhaltene Substanz stellt ein Chininsalz des fraglichen Körpers dar. Zur Darstellung des freien Körpers versetzt man die erhaltene wässrige Lösung des Chininsalzes mit Ammoniak, schüttelt zur Entfernung des Chinins wiederholt mit Aether und fällt die nun chininfreie Lösung mit basischem Bleiacetat, entfernt das Blei mit Schwefelwasserstoff und dunstet das Filtrat im Exsiccator ein. Es entsteht ein farbloser lack-



artiger Körper, der schwach bitter schmeckt, aber keine Chininreaction giebt.

Die Eigenschaften des sogenannten Chininsalzes des fraglichen Körpers sind folgende:

Das Salz stellt eine exquisit bitterschmeckende, amorphe, pulverige, weisslichgelbe Masse dar, die sich leicht in Wasser löst, in allen anderen Lösungsmitteln dagegen unlöslich ist. Der Schmelzpunkt des Salzes liegt bei 110°. Nach längerem Stehen entwickeln sich auf der wässerigen Lösung reichlich Schimmelpilze. Die Lösung dreht das polarisirte Licht nach links. Die Eigenschaften des Salzes, welche die fragliche Substanz als einen Zucker erscheinen lassen, sind, 1. die Reduction, 2. die Gährung, 3. die Glycosazonbildung.

Die Drehung des polarisirten Lichtes nach links kann auch auf das Chinin zurückgeführt werden. Auf Grund mehrerer Analysen liessen sich procentisch folgende Zahlen ermitteln:

für C. 57,66 pCt. — H. 7,04 pCt. — N. 5,21 pCt.

Die freie Substanz ist im Gegensatz zum Chininsalz nicht in trockener Form darzustellen gewesen. Sie bildet einen lackartigen Körper von hellgelber Farbe, ganz schwach bitterem Geschmack, ist spielend leicht löslich in Wasser, sonst in keinem Lösungsmittel. Die Reaction ist scharf sauer, sie bildet Salze mit Chinin und Blei, und ist in neutraler Lösung quantitativ mit basischem Bleiacetat fällbar. Sie reducirt alkalische Kupferlösung, bildet Osazonkrystalle mit Phenylhydrazin, gährt mit Bierhefe, dreht das polarisirte Licht nicht. „Auch nach vorhergehender Fällung wird das Licht nicht abgelenkt". Die Substanz ist stickstofffrei. (Die Prüfung der freien Substanz auf etwa noch enthaltendes Chinin war negativ.)

Auffallend ist die merkwürdige Art der Reduction. Einmal geht sie selbst bei beträchtlicher Concentration der Lösung erst nach langem Kochen und dann ruckweise vor sich. Eine ähnliche Reductionsart fand ich nur beschrieben bei

Pentosen.

Es ist dies um so interessanter als Jastrowitz und Salkowski[1]) acute und chronische[2]) Pentosurien zuerst beschrieben haben, und dass unter anderem E. Reale[3]) Pentosen im Urin eines Morphinisten gefunden hat. Wenn auch im Allgemeinen Pentosen als Zuckerarten gelten, welche nicht gähren, so fällt dies deshalb nicht so sehr ins Gewicht, als u. a. in neuerer Zeit Bendix[4]), Schöne, Tollens[5]) Vergährung der Pentosen beschrieben haben. Da die vorliegende Substanz das polarisirte Licht nicht dreht, so könnte es sich nur um eine racemische

1) Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892. 19; Zeitschr. f. phys. Chem. 27. 507; Berl. klin. Wochenschr. 1895. 17. S. 364; Blumenthal, Berl. klin. Wochenschr. 1895. 26.

2) Genauere Literaturangaben s. v. Noorden, Handb. d. Pathol. d. Stoffwechsels.

3) Reale, Centralbl. f. inn. Med. 15. 680. 1894. Umber,

4) Bendix, Chem. Centralbl. 1900.

5) Schöne, Tollens, Chem. Centralbl. 1901.



Form handeln und es wäre dieser Körper als Beispiel für das Auftreten eines Racemkörpers im Organismus von grossem Interesse. Gegen eine Pentose spricht aber für meinen Körper das Fehlen der Pentosen-Reactionen, wie sie von Tollens[1]) und Salkowski[2]) angegeben sind. — Im Anschluss an die Pentose möchte ich für meine Substanz auch die

Glycuronsäure

ablehnen. In den sorgfältigen Arbeiten von P. Mayer[3]) und C. Neuberg[4]) (Physiologie der Glycuronsäure) findet man unter anderen Substanzen auch das Morphium angegeben, als eine Substanz, die geeignet ist, Glycuronsäureausscheidung zu erzeugen, und C. Neuberg in seiner Abhandlung „über die selteneren Störungen im Kohlehydratstoffwechsel" führt aus, „dass die Glycuronsäurepaarung eine rein chemische Maassregel der Schutzwehr darstellt". P. Mayer will die bisher bestehende Ansicht, dass aromatische Substanzen als gewöhnliche Paarlinge der Glycuronsäure (u. a. Phenol, Indoxyl) sich ausschliesslich zunächst mit Schwefelsäure paaren, dahin modificiren, dass bei auch schon geringer Quantität paarungsfähiger Körper sich diese an Glycuronsäure binden. Wenn Mayer auch bei Fehlen eines Anlasses zur Vermehrung paarungsfähiger Körper Glycuronsäurevermehrung findet, so denkt er sich den Vorgang so, dass die Glycose unvollständig verbrennt und bei der Glycuronsäure Halt macht. Als Stütze dieser seiner Theorie der unvollständigen Zuckeroxydation führt er u. a. auch an, dass nach dem Gebrauch von Chloralhydrat, Nitrobenzol und Morphium[5]) bald Glycose bald die entsprechende Glycuronsäure in den Harn übergehe.

Eine gepaarte Glycuronsäure ist der von mir beschriebene Körper, wegen des Mangels der Farbenreactionen und wegen der mangelnden Fähigkeit das polarisirte Licht abzulenken, nicht. Auch erfolgt beim Kochen des Körpers mit Schwefelsäure — wodurch die Paarung gesprengt würde — keinerlei Drehung des polarisirten Lichtes. Auch ist es mir nicht gelungen, ein krystallisirendes Salz (Natrium, Kalium, Blei, Cinchonin) herzustellen.

Bei der Besprechung der Darstellung des Körpers fällt ferner auf, dass er sich quantitativ ausfällen lässt in neutraler Lösung durch basisches Bleiacetat. Aehnliches fand Külz[6]) bei der Darstellung einer Substanz im Urin, die er nachher in nahe Beziehung zu Lävulose brachte. Er schreibt darüber: „Immerhin wird man auf Grund dieses

1) Tollens, Allen, Ann. chem. pharm. 260. 1890.

2) Salkowski, Zeitschr. f. phys. Chem. 27. 514.

3) P. Mayer, Zeitschr. f. phys. Chem. 29. 256. 1900, 32. 518. 1901, Berl. klin. Wochenschr. 1903. 13 u. 22.

4) Neuberg, Ergebn. d. Phys. Abth. I. 433—443. Genauere Literaturangabe Neuberg, Die seltenen Störungen d. Kohlehydratstoffwechsels. v. Noorden, Handb.

5) Naunyn, Diabetes mellitus.

6) Külz, Arch. f. Biologie. Bd. 9. S. 180. Ueber das Vorkommen einer linksdrehenden wahren Zuckerart im Harn. Ueber Lävulosurien s. die Arbeiten über spontane Lävulosurien u. Lävulosämie. Rosin u. Laband, Zeitschr. f. klin. Med. 47. 182. Die hier beschriebenen Fälle waren meist Diabetesformen mit combinirter Lävulosurie.



differenten Verhaltens gegen Bleiessig nicht befugt sein, die Möglichkeit, dass die active Substanz doch mit Lävulose identisch sei, ohne weiteres in Abrede zu stellen, denn es wäre denkbar, dass die Fällbarkeit der Lävulose durch Bleiessig in einem Harn durch besondere nicht übersehbare Verhältnisse veranlasst sein könnte." — Und in der That kommt der von mir aus Morphiumurin dargestellte Körper seiner procentischen Zusammensetzung nach von allen Zuckerarten — und darum handelt es sich doch wohl mit Sicherheit — der

Lävulose

am nächsten. Es berechnet sich

	für Fructose Chinin	für das Chininsalz des fraglichen Körpers
C.	61,90 pCt.	57,66 pCt.
H.	7,14 „	7,04 „
N.	5,55 „	5,21 „

Prüfen wir darauf weitere Merkmale: Gährung positiv, Reduction positiv (auch beim Fruchtzucker findet man eine schwächere und verlangsamte Reduction), Osazonbildung positiv.

Schmelzpunkt des Fructosazons bei 205° C.; Schmelzpunkt des Osazons des fraglichen Körpers bei 211° C.

Ferner ist bei meinem Körper die für die Lävulose angegebene Salzsäure-Resorcinprobe nach Seliwanoff und die Diphenylaminprobe deutlich positiv. Hauptsächlich die erstgenannte Probe gelang mir sofort sehr schön. Ueber die Bildung von Salzen lässt sich streiten, der fragliche Körper bildet Salze, z. B. das Chinin und Bleisalz. „Ein Baryumsalz konnte ich wegen Mangels an Substanz nicht darstellen"; die Fructose als Ketonzucker aber auch. Different ist das Verhalten nur in Beziehung auf die Drehung und die Fällbarkeit in basischem Blei. Sehr nahe kommt die fragliche Substanz einem Körper, der von Leo gefunden wurde und später den Namen Laiose bekommen hat. Auch dieser Körper fällt mit Bleiacetat in alkalischer Lösung quantitativ, steht aber dadurch im Gegensatz zu der beschriebenen fraglichen Substanz, dass er nicht gährt und das polarisirte Licht nicht dreht.

Zur Uebersichtlichkeit lasse ich hier eine Zusammenstellung der etwa in Betracht kommenden Substanzen und ihrer Eigenschaften folgen:

	Fragliche Substanz	Traubenzucker	Lävulose	Glykuronsäure	Pentose	Leiose	Inosit
Gestalt	lackartig	kryst.	Syrup	Syrup	—	Syrup	kryst.
Drehung	0	+	—	freie + gepaarte —	schwach +	—	0
Reduction	+	+	+	+	+	0	+
Gährung	+	+	+	0	0?	0	0
Osazonbildung	+	+	+	?	+	+	0
Fällbarkeit mit bas. Blei	+ quantit.	0	0	+	0	0	0
Fällbarkeit mit bas. Blei und Ammoniak	+ quantit.	0	0	+	0	+ quantit.	0



Die Untersuchungen dieses merkwürdigen aus Morphiumurin dargestellten Körpers haben gezeigt, dass die reducirende Substanz entgegen den weitverbreiteten Ansichten sicherlich keine Glycose ist. Ebenso keine Glycuronsäure-Verbindung oder gar Pentose.

Es handelt sich meiner Ansicht nach um eine Säure (Reaction und Salzbildung), die der Fructose ausserordentlich nahe steht und die bisher noch nicht bekannt ist.

Ueber die Regelmässigkeit des Auftretens dieser Substanz nach Morphingabe, ferner über die quantitativen Ausscheidungsverhältnisse in Beziehung zur Einfuhr des Alcaloides, sodann über eine etwaige Abhängigkeit von Kohlehydrat oder eiweissreicher bezw. -armer Diät behalte ich mir eingehende Untersuchungen vor.

Herr Dr. Spitta ist vor der Correctur dieser Arbeit, die von seinen hiesigen Collegen besorgt wurde, einer schweren Pneumonie erlegen. Der Tod des fleissigen, zu den besten Hoffnungen berechtigenden jungen Collegen hat die Fortsetzung der in dieser Arbeit unternommenen Studien abgebrochen, die ihm ein ehrenvolles Gedenken sichern. Hoffmann.

X.

Die Aufzeichnung von Schallerscheinungen, insbesondere die des Herzschalles.[1])

Von

Dr. **Heinrich Gerhartz,**

Assistent des medicinisch-poliklinischen Instituts der Universität Berlin.

(Mit 7 Abbildungen im Text.)

In der Medicin zielen wir mit vollem Rechte hin auf den Ersatz der subjectiven Beurtheilung von Vorgängen durch die objective Aufzeichnung. Sie zertheilt schnell vorübergehende und dadurch der Beurtheilung entfallende Erscheinungen in bis zu beliebiger Feinheit analysirbare zeitliche Einheiten, verbindet zeitlich und örtlich Getrenntes zu gleichzeitiger objectiver Vergleichung und gestattet, in vielen Fällen wenigstens, Anhaltspunkte für Qualitäten zu gewinnen, indem dieses werthvolle Princip die Anwendung des exactesten aller Instrumente, der Rechnung, erlaubt.

Fehlerfreie Constructionen vorausgesetzt, vermögen wir so einwandfreie und unverhüllte Blicke in die registrirten Vorgänge zu thun.

Diese souveräne Methodik bedingt, dass die Fortschritte in der Medicin eng geknüpft sind an die Vervollkommnung der technischen Wissenschaften. So ist es unzweifelhaft, dass die Aufzeichnung des Herzschalles, in dem sich am besten Zustand und Arbeit dieses Organes widerspiegelt, an die Regeln anzuknüpfen hat, welche die physikalische Wissenschaft für die Methodik der Niederschrift kennt. Hier haben Medicin und Physik identisches Ziel, nur die Anwendung ist Variation, so dass ich mich im Interesse eines besseren Verständnisses der späteren Ausführungen manchenorts zu einer historischen Auseinandersetzung genöthigt sehe.

I. Kritik und Methodik.

Was wir mit dem Ohre wahrnehmen und fixiren wollen, sind dem physikalischen Begriff der „Töne" sich mehr oder weniger nähernde

1) Die wesentlichen Ergebnisse dieser Arbeit sind bereits vor drei Jahren gewonnen und niedergeschrieben worden. Obwohl auch jetzt (Anfang Januar 1908) noch kein Abschluss der Arbeiten erzielt ist, übergebe ich sie dennoch nach Erledigung aller principiellen Fragen zur Publication, einestheils wegen der immer zahlreicher werdenden ein schlägigen Veröffentlichungen, dann aber, weil es mir wegen anderweitiger Arbeiten immer schwerer wird, in der gleichen Intensität auf dem Gebiete weiter zu arbeiten.



Klänge oder aber Geräusche, welche den unteren Schwellenwerth der Intensität, Schwingungszahl, der Dauer und des Anklanges überschritten haben und unter einer gewissen oberen Grenze von 50000 Schwingungen liegen.

Klänge und Geräusche sind keine scharfen Gegensätze. Beides sind Klangeindrücke, die durch nicht isochrone Schwingungen des schallzuleitenden oder schallerzeugenden Mediums hervorgerufen werden; aber die Klänge stehen den reinen Tönen näher, obwohl auch sie streng genommen Geräusche sind. Die „Herztöne“ sind Geräusche, die nur deshalb „Töne“ genannt werden, um sie im klinischen Sprachgebrauch von den längerdauernden pathologischen Schallerscheinungen, die mehr den Charakter des Unregelmässigen haben, zu unterscheiden.

Ueber das, was die Geräusche gegenüber den Klängen darstellen, ist bisher keine Einheitlichkeit erzielt. Je nachdem die eine oder andere Erklärung angenommen wird, sind also die Herzgeräusche auch entweder eine Composition von Tonempfindungen gleichzeitig klingender verschieden hoher oder ein Nacheinanderklingen solcher Töne, oder, wie Stumpf meint, ein selbstständiges Schallphänomen, oder aber, nach Mach, eine Combination von Tönen, deren Zahl, Höhe und Intensität mit der Zeit variirt.

Wesentlich ist, dass eine Synthese von Geräuschen aus Theiltönen verschiedener Höhe möglich ist (Dennert) und ein allmählicher Uebergang von Klang zu Geräusch bei allmählicher Verkürzung des Geräusches beobachtet wird; denn daraus ergiebt sich, dass es sich bei der Analyse der Geräusche hauptsächlich darum handelt, in gleicher Weise, soweit möglich, neben der Aufsuchung der Einzeltöne eine Differenzirung der Theiltöne und des Endeffectes nach Qualität und Quantität eintreten zu lassen. Wie bei den Tönen, kommt es also auch hier darauf an, die Beschaffenheit von Dauer, Stärke, Gleichmässigkeit und Höhe der Geräusche zu eruiren und die Theiltöne nach Höhe, Stärke und Dauer zu analysiren.

Die Analyse der Geräusche kann analog der der Klänge nach den Principien der physiologischen oder der instrumentellen Klanganalyse geschehen.

Was die erstere anlangt, so ist ja das Ohr in der günstigen Lage, nicht nur zwei gleichzeitig erklingende Töne einzeln wahrzunehmen, sondern auch noch aus mehr zusammengesetzten Klängen die Töne bis zu einer gewissen Grenze, die nach Individuum, Uebung und Art der Klangmasse variirt, einzeln herauszuhören. So soll auch aus dem Gehörseindruck, der als „erster Herzton“ gilt, das Ohr zwei Tongebilde abscheiden können, einen Muskel- und einen Klappenton.

Den Timbre, wie er in den klinisch gebrauchten Ausdrücken des blasenden, hauchenden usw. Geräusches Ausdruck findet, vermag das Ohr ausgezeichnet zu differenziren.

Für die Höhe der Geräusche („Töne“) ist das schon weniger der Fall. Da sie durch ein oder mehrere im Geräusch vorhandene und vorherrschende Töne bedingt ist, unterliegt ihre Bestimmung den für die Beurtheilung der Tonhöhe geltenden Gesichtspunkten. Um die



musikalische Festlegung der Herzgeräusche hat sich Küchenmeister verdient gemacht. Die Schwierigkeit dieser Bestimmung wächst umgekehrt proportional der Intensität und Dauer: sind die Geräusche sehr leise und kurz, so sind die in ihnen liegenden Töne nicht mehr zu differenziren.

Die Messung der Intensität der Herzgeräusche ist von geringem physiologischen und klinischen Interesse, da sie zum Theil eine Function des Schallleitungsvermögens der das Herz umgebenden Theile darstellt. Jedenfalls genügt für ihre Bestimmung die Beurtheilung vermittels des Gehörorgans. Für klinische Zwecke ist eine instrumentelle Messung durch H. Vierordt[1]), Gärtner und Bettelheim, sowie Bock[2]) versucht worden. Die Methodik ist unvollkommen. Die Schallstärkemessung ist selbst für reine Klänge trotz der grossen Fortschritte, die durch die Arbeiten von Rayleigh, Toepler-Boltzmann, Wien, Sharpe und Webster[3]), Altberg[4]), Zernov[5]) und Andere gewonnen wurden und eine Messung in absolutem Maasse anbahnten, weit von einer endgültigen, vollbefriedigenden Lösung entfernt. Die Schwierigkeiten liegen zunächst in der grossen Zahl der von der Schallquelle ausgehenden Impulse, dann aber in der ausserordentlichen Kleinheit der durch die Verdichtungen und Verdünnungen veranlassten Druckschwankungen der Luft.

Die Dauer der Geräusche ist da, wo es sich um geringe Differenzen handelt, nur schwer, bezw. überhaupt nicht mit dem Ohre zu beurtheilen.

Wir sehen also, dass die physiologische Klang- und Geräuschanalyse in sehr vielen Fällen versagt. Abgesehen von individuellen Unterschieden in der Fähigkeit zu analysiren, wird diese Zerlegung um so schwieriger, je geringer die Intensität ist, je geringer die Stärkeunterschiede der Theiltöne sind, je grösser deren Consonanz ist, je näher ihre Schwingungszahlen beieinanderliegen und je mehr sie zeitlich zusammenfallen.

Als Ersatz und als Ergänzung der physiologischen Geräuschanalyse ist eine Reihe mehr oder weniger weitreichender Wege begangen worden, mit künstlichen Methoden die Geräusche zu analysiren.

Einestheils zielen diese Methoden darauf hin, die einzelnen, im Geräusch vorhandenen Theiltöne zur Resonanz zu bringen und sie so aus dem Compositum zu isoliren (Helmholtz, Hensen, Wintrich). Dieser Weg hat das Missliche, dass auch die harmonischen Obertöne des Grundtones verstärkt werden.

Auf der anderen Seite wird das vollkommene Ziel angestrebt, die Klangmasse auf dem Wege der Ueberleitung auf ein Gas, oder eine

1) Vierordt, Ein Verfahren zur Messung der Intensität akustischer Zeichen. 58. Vers. d. Naturf. u. Aerzte i. Strassburg (4. Sect. f. inn. Med.).

2) Bock, H., Die Messung der Stärke der Herztöne, ein diagnostisches Hilfsmittel. Berl. klin. Wochenschr. 1900. S. 502.

3) Sharpe, B. F., Science (N.S.) Bd. 9. 1899. p. 808—811. — Webster, A. G., u. Sharpe, B. F., ebenda. Bd. 8. 1898. p. 532.

4) Altberg, W., Druckkräfte der Schallwellen. Drudes Annalen d. Physik. 1903. Bd. 11. S. 405.

5) Zernov, Ueber absolute Messungen der Schallintensität. Annalen d. Physik. 1907. Bd. 21. (4. Folge.) S. 131—141.



Membran, oder auf beides zusammen, deren Ausschläge ja sichtbar zu machen sind, oder auch mit Hülfe der Schlierenmethode Toepler's, oder auch auf noch anderem sinnreichen Wege zur Verzeichnung zu bringen, um dann an dem Geschriebenen die Isolirung und Beurtheilung vornehmen zu können.

Diese Methoden sind der physiologischen Klangbeurtheilung, insbesondere hinsichtlich der Feststellung der Dauer der Geräusche, aber auch in mancher anderen Beziehung leicht überlegen, sodass sie die eigentliche Methode darstellen, da, wo es sich wie bei den Herzgeräuschen, hauptsächlich um den zeitlichen Ablauf handelt.

Wir präcisiren also die Aufgabe der Herzgeräuschregistrirung als die einer wichtigen Methodik zu dem Zwecke, die akustischen Begleiterscheinungen der Herzthätigkeit in der Form einer Herzgeräuschcurve aufzuschreiben, deren akustische Charaktere nach den physikalischen Methoden der Klanganalyse feststellbar sind, und die zeitlichen Momente des Auftretens und Abschlusses der Geräusche in richtiger Wiedergabe des wirklichen Ablaufes erkennbar und messbar zu machen.

Es ist wünschenswerth, auch hier so weit zu kommen wie in der Vocalanalyse. Dort sind wir im Stande, „schon aus der mathematischen Zerlegung einer Klangcurve mit ziemlicher Sicherheit zu ersehen, ob wir es mit einem weichen oder scharfen, einem vollen oder hohlen Klange zu thun haben würden, falls das Ohr ihn vernähme[1]". Es ist nicht wahrscheinlich, dass dieses Ziel erreichbar ist; denn in den Vocalcurven treten die harmonischen Antheile, die der Fourier-Analyse unterworfen werden können, in den Vordergrund, während die hier vorwiegenden schwer erschliessbaren unharmonischen Componenten nur schwer mit Hülfe der Schwerpunktsmethode hervorgesucht werden können. Um so wichtiger aber ist für die physiologische Verwerthung der Methode eine schnelle Ansprechungsfähigkeit so kleinwelliger Bewegungen, also eine möglichste Verkürzung der Latenzzeit.

Die aufgestellten Erfordernisse sind bei den bisherigen Methoden nicht in einem der Bedeutung des Gegenstandes gerecht werdenden Maasse vorhanden. Die meisten Versuche sind an der Wahl einer geeigneten Uebertragungseinrichtung und einer ausreichenden Vergrösserung gescheitert, fast alle aber haben die Zuleitung nicht in einem die alleinige Uebertragung von Geräuschen garantirenden Verfahren bewirkt. Im einzelnen wird das weiter unten gezeigt werden, nachdem die allgemeinen theoretischen Grundlagen der klassischen Registrirmethodik, soweit nöthig, besprochen sind.

Die weiter unten zur Beschreibung kommende Methode stammt im Princip von Ruhmer (Berlin). Sie ist von ihm zum Studium der Grammophon-Membranschwingungen benutzt worden. Für die Zwecke der Physiologie und Klinik reichte dies nicht aus und es waren in Folge dessen zahlreiche nicht unwesentliche Abänderungen in der Construction erforderlich. Ich halte es für eine Pflicht der Dankbarkeit und Hoch-

1) Schäfer, K. L., Der Gehörssinn, in Nagel's Handb. d. Physiol. des Menschen. Braunschweig 1905. Bd. III.

achtung, an dieser Stelle für die Bereitwilligkeit und Liberalität, mit der er seine Erfahrung dem wichtigen Problem der Herzgeräuschregistrirung geliehen hat, Herrn Ruhmer herzlichst zu danken. Für mich sind die Stunden, in denen ich mit ihm darüber conferirte, hierdurch die schönsten und lehrreichsten geworden.

Ueber die Zuleitung des Schalles.

Wird in einen Phonographentrichter gesprochen, so erhält die Receivermembran zweierlei Impulse, einmal die Luftstösse, die den Bewegungen der Mundorgane ihre Entstehung verdanken, dann aber Schallschwingungen. Hier besteht also das, was aufgezeichnet wird, aus einer Combination zweier, von einander verschiedener Luftbewegungen. Da das Eine wie das Andere mit den specifischen Eindruck des Wiederzugebenden bedingt, ist die Einrichtung nothwendig.

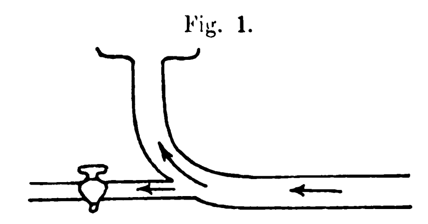
Bei der Aufzeichnung des Herzschalles ist es anders. Zwar haben wir auch hier in der den Körper umgebenden Luft eine Combination beider Bewegungen, eines Theils an Ort und Stelle verbleibender Verdichtungen und Verdünnungen der Luft, andererseits von Progressivbewegungen, die in der Art erfolgen, dass durch den Ictus cordis die nächste Luftmasse in der Richtung des aufzuzeichnenden Schalles fortgeschleudert wird; aber, was hier registrirt werden soll, ist der von diesen durch die Bewegungen des Herzens hervorgebrachten Luftstössen befreite Schall.

Diese Luftstösse, die durch die Herzbewegung verursacht werden, sind so überwiegend und störend, dass sie bei dem Auftreffen auf Membranen schon ausserordentlich grosse Excursionen veranlassen, wenn die Töne die Membran noch lange nicht zu sichtbarer Reaction bringen.

Es leuchtet ein, dass die angegebenen Methoden zur Herzgeräuschregistrirung keine brauchbaren sind, wenn dieser wesentlichste Punkt nicht genügende Berücksichtigung findet.

Von den publicirten Verfahren war die Einthoven'sche[1]) Methode die erste, die, nachdem Ewald[2]) in einer Besprechung der Hürthle'schen[3]) Arbeit darauf aufmerksam gemacht hatte, diesen groben Fehler zu vermeiden bestrebt war.

Fig. 1.



Einthoven half sich mit einem Kunstgriff in der Weise, dass er durch das Oeffnen des Hahnes eines seitlich an der Zuleitung angebrachten

1) W. Einthoven u. M. A. J. Geluk, Die Registrirung der Herztöne. Pflüger's Archiv. 1894. Bd. 57. S. 617.

2) A. Ewald, Centralbl. f. Physiol. Bd. 7. S. 52.

3) K. Hürthle, 1. Mittheil. auf dem Physiol.-Congress zu Lüttich. 29. Aug. 1892. 2. Zur unmittelbaren Registrirung der Herztöne. Centralbl. f. Physiol. 1904. Bd. 18. S. 617.



Rohres freie Communication zwischen der in der letzteren eingeschlossenen und der äusseren Luft schuf. In der That sieht man bei dieser Einrichtung auch noch, wenn die Membranexcursionen eine erhebliche Vergrösserung erfahren, die durch die Progressivbewegung der Luft hervorgerufenen Schwingungen verschwinden. Geht man aber weiter in der Vergrösserung der Ausschläge der Membran, so sind deutlich in den bei offenem System aufgezeichneten Curven die Pulsationen, die den Luftstössen (Cardiogramm) entsprechen, wiederzuerkennen, wovon man sich leicht durch Ausmessung der Curven überzeugen kann.

Frank hat, augenscheinlich hieran anknüpfend, die Theorie einer solchen Einrichtung zu entwickeln gesucht und berechnet, dass die Schwingungen einer mit einem Loch versehenen Kapsel eine Mischung der ersten Ableitung der Schwingungen und der Schwingungen selbst darstellen[1]). Die Frank'sche Einrichtung ist aber mit der Einthoven-schen nicht direct zu vergleichen; denn bei letzterem ist das Rohr, das sicherlich nach den Intentionen des Constructeurs die sich geradlinig fortpflanzenden Pulsationsbewegungen aufnehmen sollte, in der Richtung des auftreffenden Schalles angebracht, während das bei der Einrichtung, die Frank getroffen hat, nicht der Fall ist. Das ist aber wesentlich; denn in dem im rechten Winkel bei Einthoven's Methode abgehenden Rohr herrscht nicht derselbe Druck wie in dem freien Stutzen, und ausserdem handelt es sich in dem ersteren nicht nur um Luftstösse, sondern mindestens um die Summe von diesen und ihnen superponirten anders gearteten Schallwellen. Es ist also in dem System ähnlich wie die Wirkung des Windes bei der Schallfortpflanzung in freier Luft, wofür Röber und van Rees den Effect theoretisch abgeleitet haben. Da der hier unbekannte Winkel, in dem diese Progressivbewegungen wirken, wesentlich für die theoretische Durchrechnung des Systemes ist, wird es wohl nie möglich sein, die bei der Geräuschregistrirung vorliegenden physikalischen Verhältnisse in einen richtigen rechnerischen Ausdruck zu kleiden.

Man sieht also, dass die Einthoven'sche Vorrichtung keine Separation der beiderlei Luftbewegungen gestattet und also die Entstellung der Geräuschcurven nicht hindert. Da auch Frank und alle übrigen Autoren, die bisher Methoden zur Aufzeichnung der Herzgeräusche publicirt haben, auf diesen wichtigen Punkt keine Rücksicht nehmen und auch nicht den Versuch machen, die Schwierigkeiten, mit deren Eliminirung die Brauchbarkeit der Methode erst gewährleistet ist, zu beseitigen, muss man annehmen, dass sie die Bedeutung dieses Punktes entweder verkannt haben oder aber die Methode Einthoven's stillschweigend als richtig acceptiren, woraus folgt, dass alle bisherigen Methoden nicht als einwandfrei angesehen werden dürfen.

Im alltäglichen Leben machen wir die Erfahrung, dass das beste Verfahren, Luftstösse zu eliminiren, ein starrer Abschluss ist, dass aber Schallwellen, wenn sie an einen solchen Widerstand gelangen, Schwin-

1) O. Frank, Construction und Theorie eines neuen Tachographen. Zeitschr. f. Biol. 1907. Bd. 50. S. 303—308.



gungen erzeugen, welche sich jenseits desselben der Luft mittheilen und, wenn auch mit verminderter Intensität, so doch nicht in ihrem Charakter modificirt, dahinter wahrgenommen werden können. Wir gehen also am sichersten, wenn wir nach dem Vorschlage von Ruhmer diesen Weg wählen, so dass wir so zu einer Zuleitungseinrichtung kommen, die aus einem cylindrischen Rohr (um die allseitige Ausbreitung der Schallwellen zu hindern) besteht, das durch eine den Schall gut leitende, aber durch die Pulsationen nicht eindrückbare Wand verschlossen ist.

In einer früheren Arbeit[1]) habe ich besprochen, wie am besten der Schall möglichst ohne Aenderung seiner Qualität und Intensität fortgeleitet werden kann. Ich habe meinen dortigen Ausführungen noch hinzuzufügen, dass ich für die Aufzeichnung des Schalles nach den ausgezeichneten Experimenten von Meissner[2]) Bedenken trage, hier die Collectivwirkung der Schalltrichter, die fast alle Autoren — Frank verwendet sogar das ausserordentlich fehlerreiche Phonendoskop — benutzen, anzubringen, nachdem diese Versuche dargethan haben, dass Schalltrichter die Amplituden des Grundtones verkleinern und die gewisser Obertöne vergrössern, also eine Entstellung der Klangzusammensetzung bewirken, während dies kurze cylindrische Eingangsrohre nicht thun.

Die Klangregistrirung.

Sehr selten ist es möglich, die Schwingungen eines tönenden Körpers direct zu beobachten. Ist, wie es bei dem Herzen der Fall ist, der schallerzeugende Körper überhaupt nicht sichtbar, oder übersteigt die Art seiner Schwingungen die Analysirfähigkeit des Auges, so kann davon erst recht keine Rede sein; denn die Longitudinalschwingungen der schallzuführenden Luft sind einer Beobachtung nicht zugänglich. Es müssen Methoden eingeführt werden, welche die Verdichtungen und Verdünnungen der Luft in sichtbare anders geartete elastische Bewegungsformen, die fixirbar sind, umsetzen. Bei dieser Uebertragung von Luftwellen auf feste oder flüssige Körper liegt die Gefahr sehr nahe, dass Entstellungen unterlaufen. Die Ursachen dafür liegen in der Trägheit der Massen, die in Bewegung gesetzt werden müssen, in ihrem Schwingungscharakter, welcher von vielen Factoren, z. B. von der Elasticität abhängt, und in der Wirkung noch sonstiger Einflüsse, welche erfahrungsgemäss Klänge und Geräusche verändern, wozu z. B. die in geschlossenen Systemen auftretenden Resonanzwirkungen gehören. Dazu kommen für die einzelnen Uebertragungsarten noch specielle Hindernisse in Betracht. Sind auch viele dieser Einflüsse an und für sich scheinbar von untergeordneter Bedeutung, so kann doch ihre Summirung bei so schwachen Intensitäten, wie die Herzgeräuschschwingungen sie besitzen, erhebliche Fehler in der Beurtheilung zur Folge haben. Sie verlangen deshalb ein-

1) H. Gerhartz, Zur Frage des Stethoskopes. Deutsches Arch. f. klin. Med. 1907. Bd. 90. S. 501—505.

2) Rich. Wachsmuth, Klangaufnahmen an Blasinstrumenten, eine Grundlage für das Verständniss der menschlichen Stimme. Nachgelassenes Manuscript von Georg Meissner. Pflüger's Arch. 1907. Bd. 116. S. 543—600.



gehende Berücksichtigung und ihr Studium allein ist im Stande ein richtiges Urtheil über Werth und Unwerth der Registrirmethodik zu bilden.

Seit jeher haben sich Membranen zur Ueberleitung von Schallschwingungen gasförmiger Massen als sehr vortheilhaft erwiesen. Sie sind als flächenförmige Körper auf ihrer ganzen Ausdehnung mit Luft umgeben und sind leichte Massen, welche durch Spannung elastisch werden, Eigenschaften, die sie zur Klangregistrirung recht eignen.

Die directe Beobachtung von dergleichen Membranbewegungen ist sehr schwierig und nur selten möglich. Die Erwartungen, nach Bestreuung der Membranen mit Lycopodium, Korkstaub und Aehnlichem den Chladni'schen Figuren analog gestaltete Bilder experimentell erzeugen zu können, sind nicht erfüllt worden. Solche Versuche sind vielleicht wegen der zu geringen Elasticität und Steifigkeit der Membranen gescheitert, oder auch, wie R. Ewald[1]) annimmt, deshalb, weil die auf die Membran gestreuten Pulver „zu starke seitliche Impulse empfangen, um brauchbare Schallbilder zu bilden", und wegen der Aenderung, die bei einer sehr grossen Empfindlichkeit der Membran für leichteBelastungen jede Anhäufung der Pulver in der Schwingungsweise erzeugt.

Erst Ewald ist es durch eine sinnreiche Methode gelungen, Membranbilder von Klängen und Geräuschen direct mit dem Mikroskop zu beobachten.

Beim Ansprechen auf Geräusche geben die Ewald'schen Kautschukmembranen ganz complicirte und schwer analysirbare Bilder, die denen ähnlich sind, die das Ruhmer'sche Photographophon erzeugt. Die Ewald'schen Schallbilder geben die Intensitäten in wohl genügender Weise wieder, lassen aber vor Allem nicht den Rhythmus, den zeitlichen Ablauf, verfolgen, weshalb die Methode für unsere Zwecke nicht zu verwerthen ist, abgesehen davon, dass es unmöglich ist, von Tönen und Geräuschen von geringerer Intensität überhaupt solche Bilder herzustellen, wovon ich mich oft überzeugt habe. Den Vortheil hätte das Verfahren, wenn es hier anwendbar wäre, dass eine Wiedergabe durch die Ruhmer'sche Methode der Selenzellen-Schallreproduction mit Aussicht auf Erfolg versucht werden könnte.

Die somit erwiesene Unmöglichkeit, durch eine directe Beobachtung den Vortheil einer äussersten Verkürzung der Latenzzeit und gewichtslosen Uebertragung neben einer Reihe sonstiger vortheilhafter Umstände zu gewinnen, hat dazu geführt, die schwer sichtbaren Membranbewegungen in bequemer und deutlicher wahrnehmbare und auflösbare Bewegungsformen auf eine ebene Schreibfläche zu übertragen. Durch die Einführung dieses Hülfsmittels werden aber gleichzeitig so viele Möglichkeiten, in einseitiger Weise die Schwingungsform der Membran abzuändern, eingeführt, dass die constructive Anordnung der Uebertragungsweise geradezu für die Güte vieler Registrirvorrichtungen bestimmend ist, wobei nicht zu vergessen ist, dass die Membran trotz alledem den wesentlichsten Factor abgeben muss. Ist sie unzureichend, schwingt sie

1) J. Rich. Ewald, Zur Physiologie des Labyrinths. VI. Mitth. Pflüger's Archiv. 1899. Bd. 76. S. 152ff.



falsch, so ist natürlich auch mit einer idealen Ueberleitung nichts gewonnen. Wir haben also zu erörtern, wodurch eine wahre Membranschwingung garantirt ist.

Die Membranschwingungen[1]).

Membranen schwingen in Transversalschwingungen. Sind sie frei von jeder Spannung, so sind ihre Schwingungen durch Biegungselasticität bedingt, und es gilt für sie die Seebeck'sche Formel. In der Praxis giebt es aber keine spannungsfreien Membranen, sondern alle besitzen eine gewisse, mehr oder weniger grosse Spannung, mit deren Zunahme ihre Elasticität wächst. Die Theorie der Membranen ist somit in jedem Falle ein Problem der Elasticität.

Die theoretische Beurtheilung der Membranbewegung leidet an der durch das mehr oder weniger ungleichartige molekulare Gefüge ihres Materiales bedingten Unvollkommenheit und dadurch, dass die Spannung unmittelbar nicht experimentell messbar ist. In Folge dessen ist es unmöglich, die physikalischen Vorgänge bei einer bestimmten Membran vollkommen zu berechnen. Es sind aber doch Gesetze bekannt, die für die Schwingungsvorgänge derselben von grundsätzlicher Bedeutung sind und im Experimente ihre Probe bestanden haben. Ihre Kenntniss ist deshalb zur Beurtheilung von Material, Form und Verwendbarkeit von Membranen nothwendig geworden.

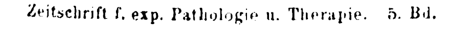
Wird eine Membran aus ihrer Gleichgewichtslage gebracht und dann sich selbst überlassen, so schwingt sie so lange in harmonischen Schwingungen, bis sie in Folge der Reibung ihrer Moleküle untereinander und mit der umgebenden Luft zur Ruhe kommt. Sie macht hierbei zwei Theilbewegungen durch, eine sogenannte „erzwungene Bewegung", die allein von der bewegenden Kraft bestimmt wird und eine der übertragenen Klanghöhe entsprechende Schwingung ist, sowie eine „freie Schwingung". Diese letztere — wie wir noch sehen werden für die Membranschwingungsart von grosser Bedeutung — ist eine Function der mechanischen Beschaffenheit der Membran. Sie äussert sich im Mit- und Nachtönen der Membran. Das Mittönen, hervorgerufen durch den Anstoss der äusseren Kraft, beruht auf einem Mittönen der Eigentöne der Membran mit dem übertragenen Ton; das Nachtönen ist das Erklingen des Membraneigentones nach dem Wegfall der genannten Kraft.

Beide Erscheinungen stören durch Modification des übertragenen Schalles und Verwischung seiner Begrenzung.

Da die Energie der freien Schwingung von der molekularen Kraft der inneren Reibung und dem Luftwiderstand sehr bald aufgezehrt wird, sind hier Wege vorgezeichnet, ihren schädlichen Einfluss durch Dämpfung zu climiniren und so die Güte der Membran zu heben. Giebt man also

1) Bezüglich der Theorie der Membranschwingung siehe ausser den Handbüchern der Physik: V. Wietlisbach, Handbuch der Telephonie. Bearbeitet von Dr. R. Weber. Wien 1899.

Hauptsächlich sind auch die Ergebnisse der experimentellen Untersuchungen Ruhmer's über die Schwingungen von Schallplatten verwerthet worden.





der Luft eine sehr grosse Berührungsfläche, d. h. nimmt man Membranen von grossem Durchmesser, so hat man damit eine zur Aufnahme von Schallschwingungen wie zur Dämpfung gleich vortheilhafte Einrichtung getroffen. Damit hat es nun auch seine Schwierigkeit. Grosse Schwingungsfläche und freie Schwingung schliessen sich zwar bis zu einem gewissen Grade aus, aber es wächst mit der Grösse der Fläche auch die Masse; und grosse Massen sind in Folge der Trägheit nicht im Stande, den schnellen Vibrationen der Luftwellen zu folgen. Auch deshalb dürfte bei grossen Membranen wenig gewonnen sein, weil die Trägheit die Randgebiete hindern wird, an den Schwingungen der Mitte theilzunehmen.

Das Gesagte kann natürlich nur für im Ganzen ohne Knotenlinien schwingende, also nicht zu flexible und zu wenig gespannte Membranen, so wie sie für unseren Zweck und z. B. das Telephon, den Phonographen u. Aehnl. allein in Betracht kommen, Geltung besitzen. Bei sehr dünnen und biegsamen Membranen ohne erheblicheren Spannungswerth entstehen stehende Wellen, die entweder dadurch zu Stande kommen, dass laufende Wellen von dem die Membran haltenden Rahmen reflectirt werden, oder auf die Membran einwirkende Impulse gleichzeitig von gegenüberliegenden Theilen ausgehen. Das Wellenbild, das dann entsteht, ist ein Ausdruck der primären Impulse (Ewald). In solchen Fällen sind ganz minimale Belastungen der Membran, z. B. schlecht vertheilte Oelschichten, schon im Stande, die Schwingungen sehr erheblich zu stören. Eine gewisse Elastizität der Membran ist für unsere Zwecke deshalb nöthig, weil es nur so gelingt, einen möglichst grossen Theil derselben zum Schwingen zu bringen und die Membran voll auszunutzen.

Man sieht, dass das Material, aus dem die Membran besteht, von grosser Bedeutung ist. Die verschiedensten Stoffe sind gewählt worden, ohne dass bisher eine Einigung über das zweckmässigste Material erzielt worden wäre. Rigollot und Chavanon[1]) nahmen Collodium, Lebedeff[2]) und nach ihm Samojloff[3]) Kork bezw. Suberit, Hermann[4]) versuchte Eisen, Glimmer, Glas, Carton, Holz und noch andere Stoffe, Edison anfangs Seide zum Phonographen, Hensen[5]) Gummi, Blase, Collodium, Goldschlägerhaut, Glimmer, Glas. Meissner hat, wie Wachsmuth[6]) in der Publication des nachgelassenen Manuscriptes mittheilt, für die Receiverschallplatte seines Phonographen Ebonit am geeignetsten gefunden. Eisen, Glas, Kork, Schildpatt u. A. waren weniger gut befunden worden. Es hat sich bei diesen Versuchen herausgestellt, dass im Allgemeinen biegsame Membranen an und für sich gut sind, aber

1) Rigollot u. Chavanon, Journal de physique. 1883. (2.) Bd. 2. S. 553.

2) P. Lebedeff, Journ. d. russ. physik.-chem. Gesellsch. (russ.). Bd. 26. S. 290. — Cit. n. Samojloff[3]).

3) A. Samojloff, Zur Vocalfrage. Pflüger's Archiv. 1899. Bd. 78. S. 1 ff.

4) Hermann, Siehe seine Arbeiten in Pflüger's Archiv. Bd. 45. S. 182; Bd. 47. S. 44 u. 347; Bd. 53. S. 1; Bd. 58. S. 255, 61 u. 169.

5) V. Hensen, Ueber die Schrift von Schallbewegungen. Zeitschr. f. Biol. 1887. Bd. 23 (N. F. Bd. 5). S. 43.

6) Wachsmuth-Meissner, l. c.



viele Nachtheile haben, nächst den obengenannten den der Schwierigkeit, in sicherer Weise Uebertragungseinrichtungen anzubringen, so dass von vielen die starren Membranen vorgezogen wurden. Hermann hält die letzteren allein für brauchbar, aber natürlich nur, wenn eine sorgfältige Dämpfung, die allerdings hier am schwierigsten ist, stattfindet, da sonst die starren Membranen auf verschiedene Schallimpulse mit der gleichen Sinuscurve antworten, schwirren und schlottern. Samojloff glaubte im erwähnten Suberit eine Substanz gefunden zu haben, welche beide Eigenschaften, sowohl die der biegsamen als die der starren Membranen, mit einander vereinigt. Frölich[1]) hat das Thema experimentell erfolgreich angegriffen. Er studirte die Aenderungen, welche eine Schwingungscurve durch Passiren einer Membran erfährt, durch das Studium der Abänderung, welche bekannte Schwingungsformen durch Telephonmembranen oder Platten aus Pappe, thierischer Haut und Gummi erfahren. Es ergab sich, dass alle Membranen um so besser Schwingungen wiedergeben, je näher diese letzteren der Sinuscurve stehen. Anderen Schwingungsformen, z. B. der Mäanderlinie gegenüber, versagten die Pappe- und Blasenmembranen, wenn sie ungedämpft blieben, vollständig. Je schneller die Eigenschwingungen verschwanden, je schneller also die erzwungene Schwingung in Wirksamkeit trat, desto besser wurde die primäre Schwingung wiedergegeben. Insofern gab eine Telephonmembran z. B. trotz ihrer scheinbaren Steifheit und Dicke complicirte Klänge bisweilen besser wieder als die anderen, nicht künstlich gedämpften Membranen.

In dem in dieser Arbeit beschriebenen Registrirapparat sind Collodiummembranen vorhanden. Die Prüfung der verschiedenen Materialien ist jedoch noch nicht abgeschlossen.

Die Dämpfung der Membranschwingungen.

Empfindlichkeit einer Membran und Richtigkeit ihrer Schwingungen sind zwei Anforderungen, welche sich z. Th. entgegengesetzt verhalten. Steigt die Schwingungsfähigkeit, so werden die Empfindlichkeit und das Vermögen, auch auf feinste Impulse zu reagiren, grösser; erhöht man die Dämpfung, so wird die Richtigkeit mehr verbürgt, aber die Anspruchsfähigkeit lässt nach. Es ist klar, dass man bei Schwingungen von so geringer Intensität, wie die Herzgeräusche sie repräsentiren, in einem gewissen Dilemma sich befindet, indem ohne eine gewisse Grösse der Empfindlichkeit eine Registrirung vollständig aussichtslos ist, andererseits eine Dämpfung erheblicheren Grades nicht entbehrt werden kann.

Es ergiebt sich so, dass es hier von ausschlaggebender Bedeutung ist, wie die Dämpfung bewirkt wird, und dass der Grad, mit dem sie wirkt, variabel ist und der Amplitude der Vibrationen entspricht.

Die Dämpfung kann dann als genügend angesehen werden, wenn sie die bestimmten Klängen und Geräuschen zukommenden Schwingungen erkennbar macht und die Membran nicht auf verschiedene Schall-

1) O. Frölich, Ueber eine neue Methode zur Darstellung von Schwingungscurven. Electrotechn. Zeitschr. Bd. 10. S. 369.



erscheinungen mit denselben Bewegungen und in Folge dessen mit denselben Curvenbildern antworten lässt; d. h. es müssen mit verschiedenen Schallerscheinungen möglichst verschiedene Bilder erhalten werden.

Dieser Indicator ist natürlich sehr unzuverlässig und wenig objectiv. Aber die Methoden, auf künstlichem, experimentellem Wege den Dämpfungsgrad festzustellen, sind bisher mangelhaft. Die graphische Messung, wie sie von Hensen[1]) und Pipping[2]) ausgeführt wurde, die auf der plötzlichen Entziehung eines auf den Schreibhebel wirkenden Gewichtes — sodass dann die Hebelbewegungen für sich geschrieben werden — beruht, hat nur eine bedingte Verwendbarkeit; auf der anderen Seite ist die Methode, die Samojloff, von Holowinski[3]) u. A. verwandten, und in der Aufzeichnung eines kurzen Schlages besteht, wie ersterer selbst zugegeben hat, auch noch lange nicht zutreffend. Der Weg, den Frank[4]) versucht, die mathemathische Durchrechnung der Membranarbeit, ist wohl sicher verfrüht, wenn nicht für durch Schallwellen hervorgerufene Membranschwingungen vorläufig unmöglich. Solange die Physik das sicher erstrebenswerthe Ziel der theoretischen Durcharbeitung für die einfachen technischen Constructionen nicht erreicht hat, ist hier erst recht noch nicht damit zu arbeiten.

Als völlig einwandfreier Weg, die Dämpfung und überhaupt die Güte der Gesammtheit der Einrichtungen beurtheilen zu können, wäre die Untersuchung des Effectes, den die Rückverwandlung der Curven in Schallerscheinungen ergiebt, anzusehen. Dieser Weg ist wohl zuerst, wenn man vom Phonographen absieht, von Liesegang[5]) begangen worden. Ruhmer[6]) hat die photographophonischen Aufnahmen der Sprache mittelst lichtempfindlicher Selenzellen in vollendeter Weise wiedergegeben. Es liegen also schon einige Erfahrungen auf diesem Gebiete vor. Für unsere Zwecke kann nur eine Reproduction mit dem Grammophon nach entsprechender Umwandlung der photographirten Curven in Frage kommen.

Die Schreibvorrichtungen.

Ist eine Membran gut gedämpft, schwingt sie also den Schallwellen entsprechend, so liegt das Ideal darin, diese Bewegungen gewichtslos zu übertragen; denn auf diese Weise wird ein Constructionsglied, das viele Fehlerquellen in sich schliessen kann, eliminirt.

Das Ziel, die Belastung auf ein Minimum reduziren zu können, ist

1) Hensen, l. c.

2) Pipping, H., Zur Lehre von den Vocalklängen. Zeitschr. f. Biol. 1895. Bd. 31.

3) von Holowinski, A., Physiologische und klinische Anwendungen eines neuen Mikrophons usw. Zeitschr. f. klin. Med. 1893. Bd. 23. S. 363.

4) Frank, O., Construction und Durchrechnung von Registrirspiegeln. Zeitschrift f. Biol. 1905. Bd. 46 und spätere Arbeiten in derselben Zeitschrift.

5) Liesegang, R. E., Phonographie und Photographie. Photogr. Archiv. 1890. Bd. 31. S. 302.

6) Ruhmer, E., Kinematographische Flammenbogenaufnahmen und das Photographophon, ein photographischer Phonograph. Elektrotechn. Zeitschr. 1901. S. 830.



durch die Einführung der König'schen[1]) Flammen erreicht. Für unsere Zwecke wird aber der Vortheil der fast gewichtslosen Arbeit dadurch zum grössten Theile wieder zerstört, dass der Raum, durch welchen das Gas (in der Regel Acetylen) ausströmt, bei kleinen Membranvibrationen sehr klein sein muss, die Formveränderungen wegen ihrer geringen Lichtstärke sehr schwer zu fixiren sind, keine Vergrösserung zulassen und die Bilder auch der unbeeinflussten Flamme nicht gleichmässig bleiben. Das Verfahren ist besonders von Frölich[2]), Austin[3]) und Marage[4]) ausgebildet worden und hat sich für grössere Schallintensitäten als recht vorteilhaft erwiesen. Von Marbe[5]) ist es in jüngster Zeit auch für die Registrirung der Herzgeräusche direct angegeben worden. Auf die Methode Marbe's, bei der durch die Flammen Russbilder erzeugt werden, näher einzugehen, ist um so weniger nöthig, als weder die Zuleitung den vorliegenden complicirten Verhältnissen gerecht wird, noch die durch die Methode erhaltenen Schallbilder eine Handhabe zu einer erfolgreichen Beurtheilung bieten. Die bisher publicirten Bilder sind ohne Zweifel Cardiogramme.

Viele Versuche wurden unternommen, die Vorzüge des Telephons und Mikrophons, Schallwellen in bequem mess- und registrirbare elektrische Energie überführen zu können, auszunutzen. Seit die nur die Höhe übertragenden Telephone von Bourseul und Reis in dem Telephon von Bell eine solche Vollendung erhalten hatten, dass die Erhaltung der Tonklangfarbe erreicht war, konnte ja ernstlich an die Benutzung von Mikrophonen und Telephonen zur Aufnahme und Wiedergabe von Herzgeräuschen gedacht werden.

Soll das Telephon Geräusche richtig wiedergeben, so müssen natürlich vor dem zweiten Telephon die Schallwellen genau denen gleich sein, welche die Schwingungen der ersten Telephonmembran erzeugten. Das geht nur, wenn eine Zerlegung in genau die gleichen Partialtöne erfolgt, diese Theiltöne, soweit sie zusammengehören, mit derselben Geschwindigkeit weiter geleitet werden und an der Aufnahme- und Wiedergabestelle die Amplituden der verschiedenen einfachen Wellen in demselben Verhältnisse zu einander stehen. Darnach muss es gewagt erscheinen, mit einer so complicirten Anordnung, wie sie Telephon und Mikrophon darstellen, eine vollkommene Wiedergabe der Schallschwingungen zu verlangen. Das erste Hinderniss ist schon die Membran. Könnte diese aus einem auf Luftwellen fein reagirenden Material bestehen, so brauchte ihre freie Schwingung, obwohl das Gesetz von der Proportionalität

1) König, R., Die manometrischen Flammen. Annal. d. Physik u. Chemie. 1872. Bd. 146. S. 161. — Nagel, W. A., Ueber König'sche Flammen. Arch. f. Physiol. Physiol. Abth. 1905. Suppl.-Bd., 1. Hälfte. S. 62.

2) Frölich, O., Ueber eine neue Methode zur Darstellung der Schwingungscurven. Elektrotechn. Zeitschr. Bd. 10. S. 345.

3) Austin, L. W., Anwendung der Manometerflamme beim Telephon. Physik. Revue. 1901. Bd. 12. S. 121.

4) Marage, Bullet. de la Soc. franç. de physique. 1900. S. 137.

5) Marbe, Karl, Registrirung der Herztöne mittels russender Flammen. Pflüg. Archiv. 1907. Bd. 120. S. 205—209.

der Wirkung zu der wirkenden Kraft wohl kaum noch für eine so grosse in Bewegung zu setzende Kraft zu Recht besteht, nicht so hinderlich zu sein. Diese freie Membranschwingung ist aber von der mechanischen Beschaffenheit der schwingenden Platte abhängig. Und diese letztere ist der Uebelstand beim Telephon; denn die Trägheit der eisernen Membranmasse ist stets deshalb eine sehr grosse, weil ihrer Leichtigkeit und Dünne durch die Anforderungen des magnetischen Feldes eine Grenze gesetzt ist. Es wird nämlich die Intensität des letzteren durch dünnere als 0,2 mm dicke Membranen schon herabgesetzt. Aus demselben Grunde, d. h. auch wegen der allzu erheblichen Trägheit, ist auch der mittlere Membrantheil allein einer Schwingung fähig, sodass die Randstellen völlig in Ruhe bleiben. Nun wächst die Güte der Membranschwingung nicht nur mit dem Kleinerwerden der Membranmasse, sondern sie ist daneben noch direct proportional der Steifigkeit der Membran und der Grösse des Luftwiderstandes. Liegt das Letztere hier auch günstig, so sind doch immerhin Steifigkeit und Elasticität nicht solche, wie sie für vollkommene Plattenschwingungen beansprucht werden müssen. Versuche, das schwere Eisen durch Aluminium oder Kupfer zu ersetzen, haben wenig Erfolg gehabt. Wie Mercadier[1]) gezeigt hat, müssen die Ströme bei der Verwendung von Kupfermembranen doppelt so stark sein, als wenn Eisenmembranen benutzt werden; dagegen gab dabei das Eisen kräftigere Laute als Aluminium und Kupfer. Neben dem geringfügigen specifischen Magnetismus von Aluminium und Kupfer spielt hier noch die in Folge der Variationen des Magnetismus im Eisenkern des Telephons erzeugte elektrodynamische Induction eine Rolle, sodass also Eisenmembranen der magnetischen Induction die grössere Kraft, Aluminium und Kupfer aber der elektrodynamischen Induction ihre schwächere, aber die Klangfarbe besser wiedergebende Wirkung verdanken. Es kommt also bei einer Aenderung des Materiales der Membranen nicht viel heraus.

Von Wiersch[2]) ist auf einen Uebelstand der Mikrophonmembranen hingewiesen worden, der darauf beruht, dass infolge des loseren elektrischen Contactes bei der Reibung der Contactstellen die Schwingungszahlen der aufgenommenen Töne modificirt werden.

Viele Autoren haben sich der Hoffnung hingegeben, mit Hülfe von Telephon und Mikrophon eine wünschenswerthe Verstärkung und damit eine Erleichterung der Registrirung erzielen zu können. In der That wird ja durch das Hinzukommen des Batteriestromes, der eine additive Arbeit leistet, eine Verstärkung hervorgerufen. Dieser Strom erzeugt Stromcontacte, und würden nicht bei übergrosser Zufuhr von Strom die diese Stromschwankungen vermittelnden Kohlenkörper des Mikrophons schliesslich verbrennen und der sie zusammenhaltende Baumwollenring zerstört werden, man hätte so einen Weg gefunden. In Wirk-

1) Mercadier, Compt. rend. 15. April 1889.

2) E. Wiersch, Ueber die Deutlichkeit acustischer Reproductionen unter dem Einfluss der Eigentöne, sowie über Membranen zur möglichst deutlichen Wiedergabe der Sprache. Ann. d. Phys. 1905. Bd. 17. (4. Folge.) S. 999—1005.



lichkeit wird aber durch die ausserordentliche Erhöhung des inneren Widerstandes (oft mehrere Hundert Ohm) eine Verschlechterung der Mikrophone herbeigeführt. Germain[1]) hat sich nun so geholfen, dass er mehrere Mikrophone parallel in einen Stromkreis schaltete und so den Strom theilte. Während dann in jedem einzelnen Mikrophon nur ein schwacher Strom kreiste, konnten doch insgesammt 0,5—25 MA erreicht werden. Ob der Apparat wirklich das hält, was die Theorie verspricht, vermag ich aus eigner Erfahrung nicht zu beurtheilen. Mit einer auf ähnlichem Principe beruhenden Anordnung habe ich nichts Wesentliches erreichen können.

Ein anderer Weg, die Intensität der aufgenommenen Schallphänomene zu heben, eine Verstärkung des im Telephon vorhandenen permanenten Magnetismus bis zur Sättigung, könnte schon deshalb nur bis zu einem gewissen Punkte getrieben werden, weil dann die Membran durch die magnetische Kraft durchgebogen und unelastisch werden würde, und damit würden natürlich ihre Schwingungen vermindert, da eine Membran die grössten Elongationen dann macht, wenn sie um ihre normale Ruhelage schwingt.

Geräusche mit Telephon und Mikrophon ohne Entstellung zu verstärken, dürfte nach dem Gesagten kaum gelingen. Es ist schon viel erreicht, wenn die Reproduction rein und in ursprünglicher Intensität geschieht. Mit den älteren Systemen war auch das höchst unvollkommen zu bewirken. Auch von Holowinski, der sich eingehend mit der Verwerthbarkeit des Mikrophons zur Registrirung der Herzgeräusche beschäftigt hat, ist in Uebereinstimmung mit anderen Autoren zu dem Ergebnisse gelangt, dass Mikrophon und Telephon nie vollkommen das Ohr ersetzen können. Dennoch aber besitzt die Methode mit Hülfe besserer Instrumente, als sie früher von Holowinski, Hürthle und Einthoven zur Verfügung standen, immerhin einen gewissen Werth auch für die Uebertragung schwacher Herzgeräusche.

Mit den hierfür geeignetsten Telephonen erreichte ich soviel, dass auch noch leise Geräusche recht gut fortgeleitet wurden, allerdings natürlich in etwas geringerer Intensität, mit welcher sie das Ohr bei der directen Auscultation wahrnahm. Es haben sich mir in zahlreichen Versuchen die bekannten „lautsprechenden Telephone“ von Mix & Genest[2]), bei denen zur Vergrösserung der Lautstärke nicht nur die Kohlenmembran, sondern auch die von der Membran ebenfalls durch Kohlenkörnerfüllung getrennte Kohlenscheibe frei beweglich angeordnet ist, am besten bewährt. Dazu ist die Verwendung eines conisch sich verjüngenden, in zwei Hörschläuche endenden, ungefähr 30 cm langen Trichters nöthig. Andere, auch weit empfindlichere Mikrophone erwiesen sich, da sie zu sehr den Klang entstellten, als unbrauchbar. In jedem Falle aber

1) Germain, Das lautsprechende Telephon. Prometheus. 1899. 10. S. 568. — Ruhmer, Mehrfach-Mikrophon. Der Mechaniker. 1901. S. 109.

2) Die Apparate wurden mir zu diesen Versuchen bereitwilligst von der Firma Mix u. Genest, Berlin, zur Verfügung gestellt, wofür ich auch an dieser Stelle meinen besten Dank abstatte.



stören, auch bei den besten Instrumenten, knatternde Nebengeräusche. Für das Hören bedingen sie nicht nothwendig eine erhebliche Entstellung, da man sie durch Uebung aus dem Gehörten ausschalten lernt[1]); beim Registriren müssen sie sich aber durch unliebsame Entstellungen der Curven bemerkbar machen, so dass also die principielle Verwendung für diesen Zweck, auch abgesehen von den oben geltend gemachten Gründen, schon hierdurch unzulässig erscheinen muss. Die Aufnahme und Wiedergabe im Telephon und Mikrophon ist eben von sehr vielen Einflüssen, welche man nicht in der Hand hat, abhängig; diese bedingen die Inconstanz der Resultate.

Allerdings hat die Verwendung eines Mikrophons zur Geräuschregistrirung den verführerischen Vortheil einer Ueberführbarkeit der Schalloscillationen in leicht messbare elektrische Energie, und das hat vor allem die häufige Anwendung bedingt. Von von Holowinski sind zur gewichtslosen Uebertragung der Amplituden schwingender Mikrophonmembranen Interferenzstreifen benutzt worden. Die gleiche Methode (Interferenzstreifen einer Natriumflamme) haben Cauro[2]) und das Telegraphen-Ingenieurbureau des Reichspostamtes zum Studium der Telephonplattenschwingung mit Nutzen verwendet.

Diese Methoden scheinen mir, sowohl was Durchsichtigkeit des Verfahrens als Vergrösserungsfähigkeit, Bequemlichkeit der Fixirung der Lichtphänomene und Analysirbarkeit der Curven angeht, jetzt durch andere überholt zu sein und erfordern demnach keine nähere Besprechung. Ebenso können hier die Registrirungen mit Hülfe der Schlierenmethode, der oscillographischen Fixirung [Blondel[3])], der magnetischen Ablenkung der Kathodenstrahlen [E. Ruhmer[4])] als aussichtslos füglich übergangen werden. Um auf die Arbeit von Holowinski's hier kurz zurückzukommen, sei erwähnt, dass er nur darauf ausging, die chronometrischen Verhältnisse der Geräusche in exacten Zahlen auszudrücken und ihre synchrone Lage auf anderen gleichzeitigen Wellen zu bestimmen.

Zu der Zeit, in der zuerst die Herzgeräuschregistrirung versucht wurde, lag es ohne Zweifel am nächsten, das Lippmann'sche Capillar-

1) Für die Demonstration von Schallerscheinungen im Hörsaal ist die Auscultation am Hörer bei den „lautsprechenden Telephonen" genügend zuverlässig. Die Telephone werden zu diesem Zweck am besten hintereinander geschaltet. Die Batteriespannung muss, entsprechend dem durch die vermehrte Zwischenschaltung von Telephonen erhöhten Ohm'schen Widerstande vergrössert werden. Diese Methode, die Schallerscheinungen einem grösseren Hörerkreise gleichzeitich zu demonstriren, ist sicherlich praktischer als die von Bendersky (Intern. med. Congr. Rom 1894) angegebene, die darin besteht, dass von einem Aufnahme - Stethoskop mehrere Schläuche, die in Stethoskopen endigen, abgehen.

2) J. Cauro, Vibration des plaques téléphoniques. Journ. de phys. 1899. Bd. 8. p. 485; sowie Séances soc. franç. de phys. 1899. p. 60 u. 117.

3) A. Blondel, Acad. des sciences; sowie Compt. rend. 11. XI. 1901.

4) E. Ruhmer, Photogr. Rundschau. 1903. Bd. 18. S. 53.



elektrometer zur Schallaufzeichnung zu nehmen (Einthoven)[1]). Abgesehen von der verwerflichen Benutzung des Mikrophons an und für sich, haften jedoch dem Capillarelektrometer, wie wir heute wissen, nicht unerhebliche principielle Fehler an, worauf besonders Hermann[2]) hingewiesen hat. Die Nachtheile des Instrumentes liegen in der nicht linearen Beziehung zwischen elektromotorischer Kraft und Wirkung, in dem ungleichen Effect beider Stromrichtungen, in der Variabilität der Constanten und in dem Mangel an Empfindlichkeit für Ströme mit grossem Widerstande, so dass es namentlich für die Veranschaulichung des zeitlichen Ablaufes von Vorgängen nur beschränkten Werth besitzt. Hinsichtlich der von Burch[3]) und Einthoven[4]) angegebenen Verfahren, die gewonnenen Curven zu corrigiren, sind von Hermann und Gildemeister[5]) erhebliche Bedenken geltend gemacht worden, welche darin gipfeln, dass „selbst bei Capillaren mit genau oder annähernd logarithmischer Normalcurve und gleicher Reaction für beide Stromrichtungen kaum mehr als eine annähernde Richtigkeit gewonnen werden kann“. Einthoven[6]) hat diese Nachtheile selbst erkannt und das Capillarelektrometer durch die Construction des Saitengalvanometers ersetzt, bei dem die Bewegungen photographirt werden, die beim Durchfliessen eines elektrischen Stromes durch einen dünnen versilberten Quarzfaden, der in einem starken magnetischen Felde ausgespannt ist, entstehen und nicht die elektrische Spannung wie beim Capillarelektrometer, sondern die Stromstärke gemessen wird. Die Verbesserung der Aufzeichnungshülfsmittel compensirt aber nicht die principielle Fehlerhaftigkeit der Verwendung des Telephons und Mikrophons[7]).

---

1) W. Einthoven, l. c. — Siehe ferner: Ueber die Form des menschlichen Elektrocardiogramms. Pflüger's Archiv. 1895. Bd. 60. S. 101. — W. Einthoven und K. de Lint, Ueber das normale menschliche Elektrocardiogramm und über die capillarelektrometrische Untersuchung einiger Herzkranken. Pflüger's Archiv. 1900. Bd. 80. S. 139.

2) A. L. Hermann, Ueber Rheo-Tachygraphie. Pflüger's Archiv. 1891. Bd. 41. S. 451.

3) Burch, Philosoph. Transact. Roy. Soc. 1893. Bd. 183. A. S. 81. — Proceed. Roy. Soc. 1895. Bd. 59. S. 18. u. 1896. Bd. 60. S. 329.

4) W. Einthoven, Ueber den Einfluss des Leitungswiderstandes auf die Geschwindigkeit der Hg-Bewegung in Lippmann's Capillarelektrometer. Pflüger's Archiv. 1895. Bd. 60. S. 91.

5) Beitrag zur Theorie des Capillarelektrometers. Eine Vorrichtung zum Registriren u. s. w. Pflüger's Archiv. 1900. S. 79. S. 1.

6) W. Einthoven, Die galvanometrische Registrirung des menschlichen Elektrocardiogramms u. s. w. Pflüger's Archiv. 1903. Bd. 99. S. 472.

7) Das eben Gesagte gilt z. Th. natürlich auch für die Kempf-Hartmann-sche (Annalen d. Physik. 1902. Bd. 8. S. 481), Hülsmeyer'sche (Americ. Patent No. 766355. 1904) Anordnung und die Hürthle'sche Methode der Herztonregistrirung. Hürthle hat zuerst das Telephon für diesen Zweck benutzt, beanspruchte aber für seine Methode, wie von Holowinski, nicht die Darstellung der Qualität der Geräusche. Die Schwingungen der Telephonmembran versetzten den primären Strom eines Inductionsapparates in Schwankungen; von hier aus geschah die Re-



Alle eben besprochenen Einrichtungen[1]) haben zur Voraussetzung, dass die den Schall aufnehmende Membran den auftreffenden Impulsen genau entsprechend vibrirt. Das trifft aber nur in den seltensten Fällen zu und für gewöhnlich ist die Einrichtung einer besonderen Dämpfung nicht zu umgehen; es ist natürlich zweckmässig, dann die Dämpfung mit der Vorrichtung zur Uebertragung der gedämpften Schwingungen zusammenfallen zu lassen. Man ist schon in der ersten Entwicklungszeit der Schallregistrirung so verfahren, z. B. an dem ersten Tonregistrirapparat von W. Weber[2]) und bei allen ähnlichen späteren, bei denen ein Hebel die Membranexcursionen schreibt (Hensen'scher Sprachzeichner, Phonautograph von Scott und König u. A.). Die Methode der Hebelübertragung wurde bald verlassen, denn man fand, dass die Dämpfung für complicirtere Schallerscheinungen versagte (Phonautograph von Scott und König und von Schneebeli und Hipp); in anderen Fällen lag die Schwelle der noch registrirbaren Intensitäten zu hoch. Auch die radiale Befestigung des Hebels, zuerst von Hensen eingeführt, später von Brünings[3]) und Frank[4]) verwendet, befriedigte nicht. Der Grund dafür liegt aber nicht, wie Hensen glaubte, darin, dass eine genügende Nachahmung der beim Trommelfell vorliegenden Verhältnisse nicht erzielt werden konnte, sondern meines Erachtens ohne Zweifel in der ungleichmässigen Belastung und in dem Umstande, dass mehr die Randbewegungen der Membran als die wirksamen Mitteexcursionen geschrieben werden[5]).

---

gistrirung mittels eines Nervmuskelpräparates. Spätere vielfache Versuche Hürthle's, diese erste, nur den Moment des Auftretens der Herztöne anzeigende Methode zu vervollkommnen, sind nicht zu einem befriedigenden Ergebniss gelangt.

1) Der Phonograph, dessen Einführung durch Hermann für die Physiologie der Sprache so erhebliche Fortschritte bedeutet, bezw. den endgültigen Ausschlag gegeben hat, ist für unsere Zwecke nicht zu benutzen. Ich habe mich vielfach davon überzeugt, dass auch mit den vollkommensten Edison'schen Phonographen eine Aufnahme von Herzgeräuschen unmöglich ist. Die Nebengeräusche übertönen Alles. Der Phonograph hat nur für Schallerscheinungen grösserer Intensität Bedeutung. Ihre Mängel hat aber auch dann diese Methode. Der Klang wird unzweifelhaft verändert, die Sprache z. B. näselnd, gewisse Vocale herrschen vor und auch eine mehr oder weniger störende Undeutlichkeit ist wahrzunehmen. Am meisten aber schaden doch die überlauten Nebengeräusche. Das Grammophon scheidet aus, da die käuflichen Apparate nur zur Wiedergabe dienen. Für die Herstellung der Platten werden Apparate benutzt, die die gleichen Mängel haben wie die Phonographen. Die Aufnahme von Herzgeräuschen wurde übrigens von der Gesellschaft für unmöglich erklärt.

2) W. Weber, In G. Schilling's Universallexikon der Tonkunst.

3) W. Brünings, Beiträge zum Studium des Tetanus. Pflüger's Archiv. 1903. Bd. 93. S. 303.

4) O. Frank, Die unmittelbare Registrirung der Herztöne. Münchener med. Wochenschr. 1904. S. 953.

5) Es ist klar, dass dies auch für die Fälle gilt, wo die Poggendorf'sche Methode in Anwendung gekommen ist und statt des Hebels ein Spiegel die Membran belastet. Die Methode, bei der die Excursionen der Membran in den Bewegungen eines von einem Spiegelchen reflectirten Lichtstrahles beobachtet werden, ist für das

Nach den experimentellen Erfahrungen E. Ruhmer's, die nicht publicirt sind, verändert eine durch Schallwellen in Bewegung gesetzte Membran, wenn sie als Ganzes um ihre Ruhelage schwingt[1]), ihre Gestalt so, dass natürlich in der Mitte die grössten Excursionen stattfinden, dass aber diese, sowie die Randpartien eine, je nach der Einspannung der Membran variable Durchbiegung erfahren. An den

Fig 2.

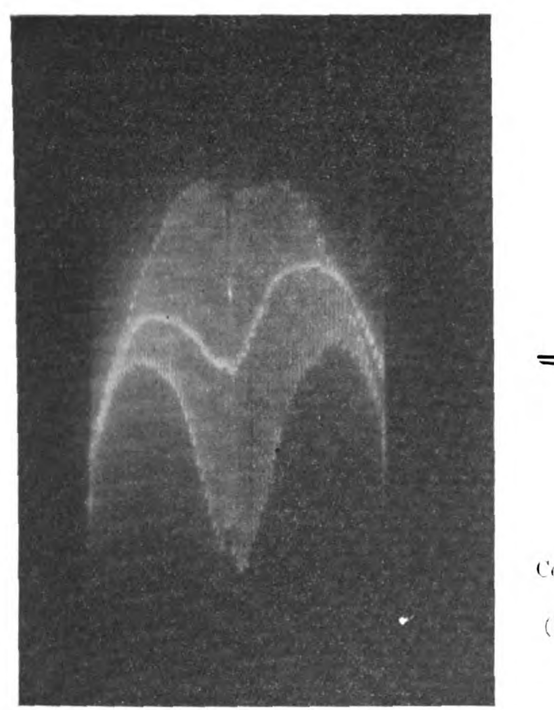
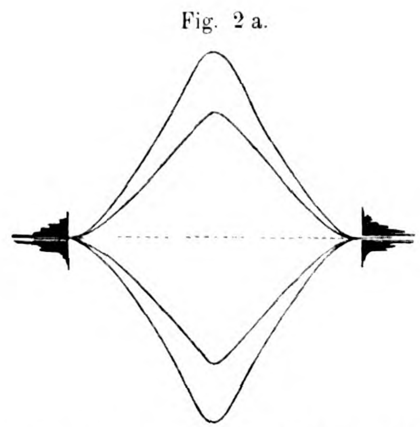


Fig. 2 a.



Corrigirte spannungsfreie Mittellage der Membran.
(Doppelter Maassstab der photographischen Aufnahme.)

Membran durchgespannt.

Durchbiegung von Schallmembranen.
Membran am Rande fest eingespannt.

Studium der Schallplattenschwingungen von Hermann schon früh benutzt worden. Hermann verfuhr dabei in der Weise, dass der Anker durch zwei Federn in der Mittellage erhalten wurde und so im labilen Gleichgewicht sich befand. Frölich und Andere kitteten auf die Membran ein Spiegelchen auf, das somit sich den Excursionen der Membran entsprechend auf und ab bewegte. Pollak-Virag (Cit. nach E. Ruhmer, Bekannte Verfahren von photographischer Fixirung von Schallwellen. Berlin 1903.) übertrug die stärksten Membrandurchbiegungen im Membranmittelpunkte auf einen um Achsen gelagerten Spiegel. Besondere Erwähnung verdient die Art und Weise, wie sich Samojloff (l. c.) geholfen hat. Er theilte die Schwingungen einer Korkmembran in der Art einem Spiegel mit, dass auf ein senkrecht zur Membranfläche gerichtetes Stäbchen ein Würfel, der mit dem Spiegel armirt war, mit einer Kante angriff. Er gewann dadurch den Vorzug rollender Reibung, zwei- bis dreifacher Hebelvergrösserung und guter Dämpfung. Es ist aber wohl nicht zu leugnen, dass die Schwere der in Bewegung zu setzenden Würfelmassen die Empfindlichkeit sehr reduciren muss.

1) Siehe S. 114.

beigegebenen Illustrationen, die mir in liebenswürdiger Weise von Herrn Ruhmer zur Verfügung gestellt wurden, ist das klar ersichtlich. Diese Bilder wurden während der Schwingungen der betreffenden Membranen (kinematographisch) aufgenommen, indem ein Lichtstrahl nach und nach über die Membran herübergeschoben wurde. In Figur 2 handelt es sich um eine kreisrunde Glimmermembran, welche am ganzen Rande gleichmässig (nach Figur) eingespannt war. Die Achse der Membran hat beim Versuch nicht horizontal gelegen; daher kommt die Verzerrung des Membranbildes zu Stande. Wird die Umwerthung auf eine horizontale Achse vorgenommen, so entsteht ein Bild, wie es Figur 2a zeigt. Daran sieht man deutlich, dass diejenigen Randpartien der Membran, welche dem Rande am nächsten liegen, keine Excursionen machen, dass dann die Curvenlinie erst langsam, dann immer steiler zur Mitte-excursion ansteigt. Diese Anordnung entspricht der Art und Weise, wie in den bisherigen Registrirapparaten die Membran angebracht war.

Figur 3 und 3a illustriren die Verhältnisse, wie sie bei einer Membran vorliegen, welche am Rande zwischen zwei scharfen Schneiden frei aufliegt. In dieser Art verhält sich die Membran in dem in dieser Arbeit beschriebenen Registrirapparat. Der Vortheil, den eine solche Construction vor der eben besprochenen hat, leuchtet ein: die Randgebiete machen schon dicht an der Einspannvorrichtung ergiebige Excursionen und erhöhen dadurch die Gesammtausschläge, wodurch die Membran voll ausgenutzt wird.

An diesen Abbildungen wird nun auch klar, dass eine radiäre Befestigung des Schreibers sich den am Rande thatsächlich vorhandenen Membrandurchbiegungen unter keinen Umständen anzuschmiegen vermag, also nothwendig die Membranschwingungen deformiren muss. Ein weiterer Nachtheil der radiären Befestigung ist der, dass die Excursionen wenig ausgenutzt werden. Dazu kommt noch, was an Figur 3 zu erkennen ist, dass auch geringfügige Auflagerungen oder andere Dinge, welche die Excursionen an einer Stelle des Randes hindern und in der Regel unerkannt bleiben, den Schwingungscharakter der Randpartien in einer Weise fälschen, dass von einer Proportionalität zwischen den die Membran treffenden Impulsen und den Membranvibrationen gar keine Rede mehr sein kann. Das gilt besonders alles für grosse Membranen, die, wie wir oben gezeigt haben, wegen der Elimination der freien Schwingung Vorzüge vor kleinen verdienen.

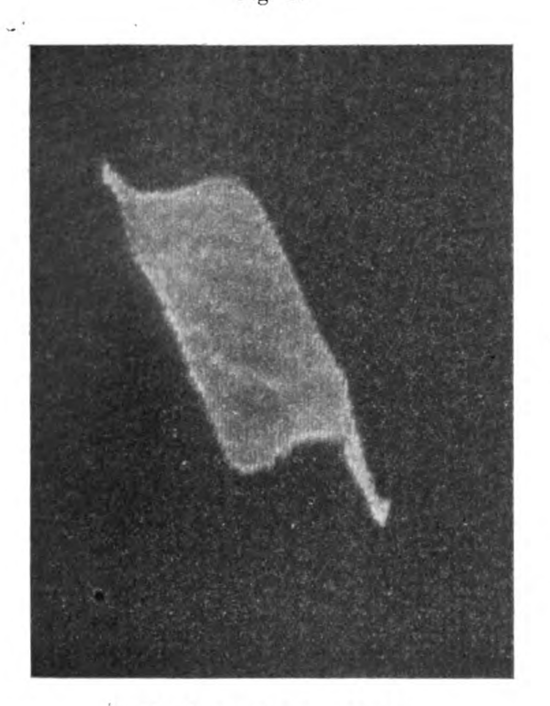
Das über die Randdurchbiegungen Gesagte betrifft natürlich auch die neueste Construction Frank's. Die Herztonkapsel besteht hier „aus einer Trommel, deren Rand einen Kreisbogen bildet, dessen Enden durch ein gerades Stück wie eine Sehne verbunden sind“. Die Belastung der Membran hat die Sehne als Basis. Da die Membran an der Sehne gespannt ist, und sich hier die Randspannung mit der am Kreisbogen entlang functionirenden combinirt, muss man schliessen, dass gerade dort, von wo die Excursionen geschrieben werden, sich die grössten Deformitäten ausbilden (l. c. S. 341).

Eine kurze Ueberlegung giebt über Abnahme der Schwingungen und Form der Membran Aufschluss. Es ist ersichtlich, dass die Schall-



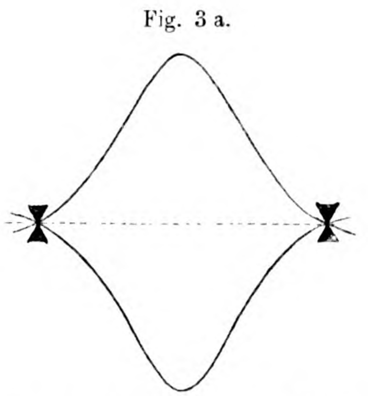
wellen die Membran im Schwerpunkt angreifen, woraus folgt, dass auch die zu beschleunigende Masse in demselben Punkte angreifen muss zur Vermeidung eines die Membran und deren Schwingungen deformirenden Kräftepaares. Bei einer unsymmetrischen Einspannung der Membran wird aber durch die dadurch entstehenden verschiedenen Randspannungen auch der Punkt des grössten Ausschlages aus dem Schwerpunkt verlegt.

Fig. 3.



Membran durchgespannt.

Fig. 3 a.



Corrigirte spannungsfreie Mittellage der Membran.
(Doppelter Maassstab der photographischen Aufnahme.)

Durchbiegung von Schallmembranen.
Membran zwischen zwei scharfen Rändern frei aufliegend.

Dies muss nothwendiger Weise wieder zu einer Deformation der Membran führen. Daraus folgt, dass der Punkt des Schwingungsmaximums, der Schwerpunkt und Angriffspunkt der Masse der Schreibvorrichtung in einem Punkt zusammenfallen müssen — was nur bei einer kreisförmigen Membran und centraler Abnahme der Schwingungen möglich erscheint.

Die Anordnung der Membran erfolgt am besten in verticaler Ebene, um den deformirenden Einfluss des Gewichtes auszuschliessen.

Da nach den vorstehenden Ausführungen die bisherigen Methoden der Schallaufzeichnung principiell Fehler erkennen lassen, sei es, dass sie nicht die Qualität der Geräusche wiedergeben, oder die zeitlichen Verhältnisse verwischen, so liegt das Bedürfniss nach einer Verbesserung der vorhandenen Methoden dringend vor. Das Ideal hierfür, nach dem die übrigen Lösungen des Problemes zu beurtheilen sind, ist die möglichst directe Registrirung, also die möglichste Reducirung der Ueberleitung der Schwingungen auf feste Massen. Wir haben gesehen, dass



das Wesentliche, welches die Güte des Verfahrens in erster Reihe bedingt, eine gut gedämpfte Membran ist. Sie hat die Erfordernisse zu erfüllen, dass zunächst die Membranschwingungen von dem Orte der besten Schwingungsamplituden aus übertragen werden, dass die Art der Schwingungen der Schallplatte nicht einseitig abgeändert werden darf, und dass die richtige Membranbewegungen garantirende Dämpfung dort angreift, wo die Entnahme für die Uebertragung vor sich geht. Des weiteren hat sich oben ergeben, dass die Einführung eines gewichtslosen Lichthebels nach dem Vorbilde zahlreicher in der Physik verwendeter Registririnstrumente aus verschiedenen Gründen und nicht zuletzt wegen der Möglichkeit, die Vergrösserung der zu schreibenden Schwingungen in hohem Maasse herbeiführen zu können, ein Erforderniss des Grundsatzes ist, jede Entstellung auf dem Wege von der Membran bis zur Schreibfläche unter allen Umständen zu meiden, bezw. die unumgänglichen Massentheile auf ein Minimum zu reduciren.

II. Die Construction des Herzschallschreibers.

Obwohl die Principien der Construction endgültig festliegen und der Apparat zu Aufnahmen, welche seine Brauchbarkeit erwiesen, bereits benutzt wurde, sind in den technischen Details Abänderungen in Folge weiterer praktischer Erfahrungen natürlich zu erwarten. Ein theilweiser Umbau ist schon jetzt in Angriff genommen. Ich theile deshalb im Folgenden den constructiven Aufbau nur insoweit mit, als es für das Verständniss der Arbeitsweise des Registrirapparates erforderlich ist und werde die detaillirte Beschreibung später bringen. Da sich ferner der Wiedergabe der erhaltenen Curven technische Schwierigkeiten entgegenstellen, sehe ich hier vorläufig davon ab, um die Publication der Arbeit nicht länger zu verzögern.

Physiologische wie klinische Beurtheilung erfordern es, die einzelnen Phasen des Herzschalles in die sonstigen Erscheinungen des Ablaufes der Herzarbeit einzureihen. Da nun die Aufzeichnung des Cardiogramms besonders nach den fruchtbaren Arbeiten O. Frank's und auch aus manchen anderen Gründen nicht den Anspruch erheben kann, in dem Maasse eine objective Wiedergabe wichtiger Herzfunctionen darzustellen, als es die Aufzeichnung so kurzdauernder Erscheinungen, wie es die Herzgeräusche sind, erfordert, ist man genöthigt, als wahren Vergleichsmodus die Auscultation eines anderen Ostiums zu wählen, um bei der Beurtheilung von dem II. Herzton, der mit grosser Sicherheit auf den Schluss der Semilunarklappen zurückgeführt werden kann, ausgehen zu können.

Allerdings ist damit kein Ideal erreicht; der Vortheil, dass so eine das Gleiche bezweckende und in absolut derselben Weise arbeitende Vergleichsmethode geschaffen ist, dürfte aber überwiegend sein.

Alle Schallaufnahmetheile des Registrirapparates sind demgemäss doppelt vorhanden.

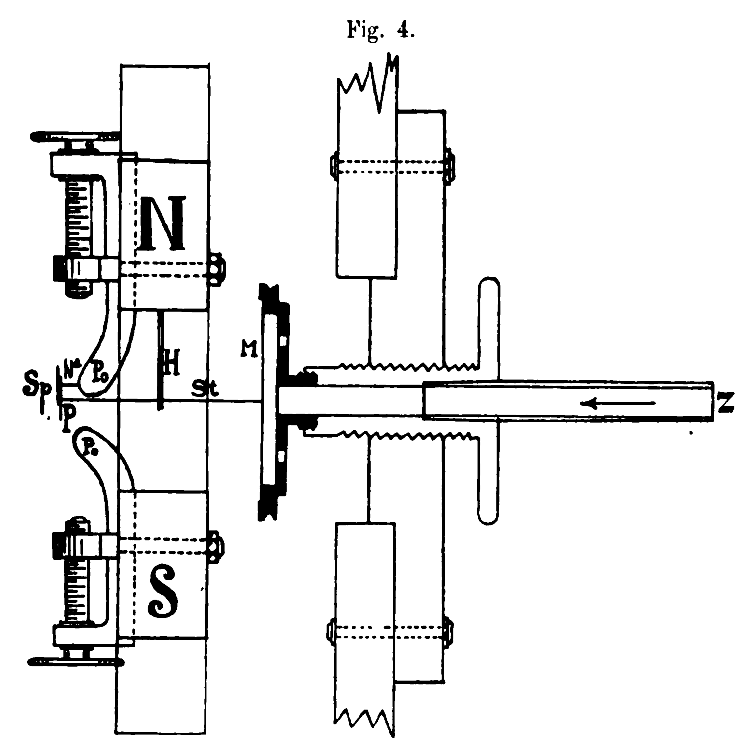
Der Apparat ist in dem physikalischen Laboratorium von Ruhmer ausgeführt worden.



Aufbau des Apparates.

Zur Ueberleitung der Membranbewegung auf die photographische Platte bezw. Films sind Gauss'sche Lichthebel in Anwendung gezogen. Dadurch ist ein beträchtlicher Umfang des Apparates bedingt. Es hat sich aber durch geeignete Wahl und Unterbringung der nothwendigen Zubehöre erreichen lassen, dass die Dimensionen keine die Bequemlichkeit der Handhabung und der Aufstellung hindernde Ausdehnung angenommen haben.

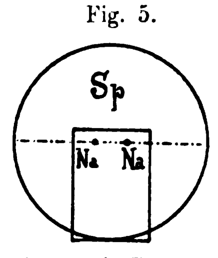
Fig. 4.



Membrantheil, von oben gesehen.

N und S = Magnetpole. M = Membran. St = Uebertragungsstäbchen. Sp = Spiegel. P = Plättchen aus Stahl, mit 2 stählernen Nadelspitzen Na. Po = Polschuhe. Z = Zuleitungsrohr. H = Halter, in dem das Uebertragungsstäbchen St ruht.

Fig. 5.



Spiegel mit Plättchen.

Zur besseren Uebersicht über die Methode und all das, was die Construction an technischen Details verlangt, sei im Voraus soviel bemerkt, dass die Uebertragung der Bewegungen der senkrecht stehenden Membran durch ein horizontal liegendes leichtes Stäbchen auf einen kleinen Spiegel geschieht. Dieser letztere lehnt an das Stäbchen an

und wird durch Magnetismus festgehalten. Auf den Spiegel fällt von einer Lichtquelle ein Lichtstrahl. Bewegt sich der Spiegel, veranlasst durch die Bewegung der Membran, so macht der von dem Spiegel zurückgeworfene Lichtstrahl diese Excursionen vergrössert mit und bringt sie auf einer ablaufenden Filmrolle zur Darstellung.

Somit ergiebt sich die Anordnung: 1. zweier getrennter Theile, welche die Membran mit der Zuleitung enthalten — sie seien der Kürze halber „Membrantheile" genannt — 2. zweier das Licht abblendender Tuben mit der Lichtquelle gleich „Lichtzuleitung" und 3. einer „photographischen Camera" mit einem Uhrwerk, das die Rotationsgeschwindigkeit der die Lichtcurven aufnehmenden Filmrollen bedingt und regulirt.

Die technische Anordnung der Theile wird am besten aus der beigegebenen Abbildung ersehen. Es sind im Wesentlichen zwei auf einem Grundbrett befestigte Gehäuse, zwischen denen sich ein freier Raum befindet.

In dem einen Kasten liegen die beiden Schallzuleitungsvorrichtungen mit dem ganzen Membrantheile; in dem anderen ist die Lichtquelle. Beide Kasten sind, um von der letzteren Licht auf die Membran fallen lassen zu können, durch zwei Tuben verbunden. Camera und Regulirwerk sind räumlich zwischen beiden Tuben untergebracht.

Der Membrantheil.

Die Membran, welche die Schallschwingungen aufnimmt, ist durch die Kanten zweier Metallringe von dreieckigem Querschnitt aufgespannt, in dem sie entsprechend ihrer eigenen Elasticität und Spannung spielen kann, d. h. sie ist nicht, wie es z. B. bei Gummimembranen nothwendig wäre, künstlich an ihrer Peripherie gespannt. Das hat den Vortheil, dass bei Temperaturdifferenzen und ähnlichen Einflüssen keine inneren Spannungen entstehen können und die Spannungsverhältnisse der Membran somit sich immer gleich bleiben, während die von Gummimembranen wechseln würden und kaum nach allen Richtungen hin gleichmässig sein könnten. Der die Membran haltende Ring ist in einen hohlen Cylinder einschraubbar, der aussen ein Gewinde trägt, innen aber nach der der Membran abgewandten Seite conisch erweitert ist und hier das Schallzuleitungsrohr, dicht anpassend, aufnehmen kann. Die lichte Weite beider Cylinder ist gleich, und den gleichen Durchmesser hat auch der das Gewinde besitzende enge Theil des Membranringes. Durch diese Einrichtungen ist es möglich, die Membran in einen in der Kastenwand sitzenden Ring hinein- und herauszuschrauben, die Membran also dem Spiegel zu nähern oder zu entfernen.

Ebenfalls an der Wandung des den Apparat umgebenden Kastens ist ein hufeisenförmiger Stahlmagnet befestigt, dessen Pole nach oben gerichtet sind, und der an der geschlossenen Seite kreisrund gebogen ist. Beide Pole tragen nach dem Inneren des Apparates zu eiserne Fortsätze, die so in jederseits zwei mit Gewinde versehene, mit dem Magneten fest verbundene Eisenklötzchen eingeschraubt werden können, dass sie sich mehr oder weniger zu nähern vermögen. Von diesen Polschuhen

besitzt der eine zwei Kerben, in die sehr feine stählerne Nadelspitzen, die an einem ausserordentlich leichten quadratischen Stahlplättchen sitzen, genau passen. Wird also dieses Plättchen dem Polschuh genähert, so schnappen die Stifte, wenn es richtig gehalten wird, in die Kerben ein. Das Plättchen wäre nun in zwei feinen Punkten um die durch die Spitzenenden gedachte Achse äusserst leicht beweglich, wenn nicht von der anderen Seite des Magneten her, je nach der Einstellung des dort angebrachten Polschuhes mehr oder weniger stark, durch die magnetische Kraft des Poles die Bewegungen des Stahlplättchens gedämpft würden. Diese Vorrichtung ermöglicht es, das Plättchen, welches durch die nähere oder entferntere Vorrückung der Membran in einen beliebigen Winkel zur Verticalen eingestellt werden kann, in seiner Excursionsfähigkeit in weitem Umfange zu variiren, wobei durch die Anordnung des Stahlplättchens in die geradlinige Verbindung der beiden magnetischen Schwerpunkte eine einseitige Dämpfung vermieden wird.

Membran und Stahlplättchen sind durch ein äusserst leichtes Stäbchen, welches nur den Forderungen der Festigkeit genügt und das in einem an dem erstbesprochenen Pol befestigten, am freien Ende durchlöcherten Fortsatze leicht verschiebbar ruht, verbunden, so dass also hierdurch die reducirten Excursionen der Membran, soweit sie nicht durch die Dämpfung reducirt werden, gleichartige Bewegungen des Plättchens bedingen müssen.

Auf dem Plättchen ist in der Weise, dass ein Durchmesser auf der Verbindungslinie der beiden Kerben liegt, verspiegelt. Demgemäss gilt also das oben für die Excursionen des Stahlplättchens Gesagte auch für den Spiegel.

Die Lichtzuleitung.

Das zum Schreiben der Spiegelexcursionen nöthige Lichtbündel hat in einer Osramlampe seine Quelle. Die Lampe wird durch im Apparat selbst angebrachte Trockenelemente gespeist; mittels eines Nickelindrahtes als Widerstand kann die Intensität der Lichtquelle regulirt werden. Die gebräuchlichen Lampen weisen zu dicke Fäden auf, als dass sie einen punktförmigen Lichtpunkt abgeben könnten. Es wurden deshalb Osramlampen mit möglichst dünnem und kurzem Faden eigens hergestellt und davon solche ausgesucht, welche einen völlig senkrecht zur Längsachse der Birne gerichteten Faden besassen.

Vor der Lampe ist beiderseits eine Blende aufgestellt, durch welche das nun punktförmige Lichtbündel jederseits auf zwei Prismen fällt. Diese Prismen befinden sich zwei ausziehbaren und ineinander schiebbaren Tuben gegenüber, so dass das Licht, das durch die Prismen hindurchgeht, durch die Längsachse der Tuben fällt und zwar in weiterer Verlängerung dieser Achse auf den Spiegel des Membrantheiles. Die Prismen sind in verschiedener Richtung etwas zu bewegen. Innerhalb der Tuben ist eine Convexlinse so justirt, dass der auf dem Spiegel sichtbare Lichtstrahl punktförmig erscheint.

Die Camera.

Die photographische Camera befindet sich in der Mitte zwischen den beiden Tuben, da die Lichtstrahlen nach der Mitte des Apparates



zu reflectirt werden. Sie fallen dort, wenn der Belichtungsschieber aufgezogen ist, auf eine ebene Schreibfläche, welche durch ein zwischen zwei parallel liegenden Rollen sich wegziehendes straff gespanntes Filmband gebildet wird. Natürlich ist, damit der Schreibpunkt sich in einer vollkommenen Ebene bewegt, durch verschiedene Vorrichtungen dafür Garantie gegeben.

Die Filmrollen werden von einem ausserordentlich gleichmässig gehenden, um Erschütterungen des Apparates zu vermeiden, weit abseits stehenden Uhrwerk vermittels einer biegsamen Welle angetrieben; die Geschwindigkeit des Ablaufes kann genau regulirt werden. Der Antrieb wird durch ein Hebelsystem ausgelöst.

Durch diese Einrichtungen glaube ich wesentliche Vorzüge vor allen ähnlichen Constructionen erzielt zu haben. Diese liegen:

1. in der Garantie, dass thatsächlich nur Schallwellen aufgezeichnet werden,
2. in der stets gleichmässigen Spannung der Aufnahmemembran, so dass mit ihr bei der theoretischen Durchrechnung als einer Konstanten gerechnet werden kann,
3. in der optimalen Aufnahme der Membranbewegungen,
4. in der nicht durch Gewichtsbelastung herbeigeführten und durch Reibung complicirten Dämpfung, sondern im Ersatz einer solchen durch eine genau messbare, variable, die Reibung zu einem unwesentlichen Factor reducirende magnetische Dämpfungsvorrichtung,
5. in der einerseits durch Variation der Entfernung zwischen Spiegeldrehachse und Angriffspunkt des die Membranbewegungen übertragenden Stäbchens, andererseits durch auf optischem Wege herbeigeführte Vergrösserung der Lichthebel bewerkstelligte Verlängerung der Excursionen.

Auf Grund der Kenntniss der einzelnen im Registrirapparat wirksamen Grössen ist es möglich, die Amplituden der geschriebenen Curven auf genau messbare Membranexcursionen zurückzuführen.

Ich stehe nach den vorstehend gemachten Ausführungen nicht an zu behaupten, soweit die in der Literatur niedergelegten Mittheilungen erkennen lassen, den ersten einwandfreien Weg zur Aufzeichnung von Schallerscheinungen auch geringerer Intensität gewiesen zu haben.



XI.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Beiträge zur Kenntniss der Gicht.

8. Das Auftreten von Glykokoll im Blute.

Von

H. Kionka.

(Hierzu Tafel II und III und 1 Skizze im Text.)

In einer früheren aus dem hiesigen Institut hervorgegangenen und hier veröffentlichten Arbeit wurde von Frey (1) mitgetheilt, dass nach Zusatz von Harnsäure zu überlebendem Blute in demselben Glykokoll auftrete. Dieser Befund wurde später von uns (2) bestätigt. Da er aber trotzdem angegriffen und — zunächst ohne Nachprüfung — die von uns festgestellte Thatsache bestritten wurde, so schien es mir nöthig der Frage noch einmal nachzugehen und womöglich den ganzen Vorgang durch Feststellung weiterer Thatsachen noch mehr sicher zu stellen.

Die Methode, die zur Bestimmung von Glykokoll und anderen Amidosäuren jetzt allgemein angewandt wird, ist bekanntlich die von E. Fischer und Bergell ausgearbeitete, mittels β-Naphthalinsulfochlorid die Bildung schwer löslicher und mehr oder weniger gut krystallisirender Verbindungen der β-Nathalinsulfosäure mit den verschiedenen Amidosäuren zu erzielen. Diese Methode, welche von ihren Erfindern ursprünglich zu rein synthetischen Zwecken ausgearbeitet war, hat sich aber als Nachweismethode recht wenig bewährt. Sie ist eigentlich überhaupt nur für den Nachweis von Glykokoll anzuwenden. Aber auch da giebt sie schon bei Harnuntersuchungen quantitativ recht wenig brauchbare Resultate. Rechnet doch Hirschstein (3) neuerdings sogar bloss mit einer Ausbeute von 20 pCt.

Wenn wir mit dieser Methode an den Nachweis von Glykokoll im Blute herangehen wollten und auch herangegangen sind, so mussten wir natürlich auf noch schlechtere Ausbeuten gefasst sein. So ergab sich für uns die Unannehmlichkeit, dass wir am Schluss stets nur äusserst geringe Mengen des Reactionsproductes erhielten, deren einwandfreie Identificirung mit grossen Schwierigkeiten verknüpft war. Wir benützten dazu ebenso wie alle anderen mit dieser Methode Arbeitenden die Fällung mit Baryumchlorid und die Feststellung des Schmelzpunktes. Nie reichte die erhaltene Menge des Endproductes zu



einer Elementaranalyse oder auch nur zu einer N-Bestimmung aus. Aber auch diese letztere würde ebensowenig wie die genannten anderen Reactionen und Bestimmungen ein **absolut** sicherer Nachweis für die betreffende Verbindung mit Glykokoll oder einer anderen Aminosäure gewesen sein. Es kam als weitere Schwierigkeit dazu, dass sich entsprechend dem Ausgangsmaterial sicherlich öfters verschiedene gleichzeitig neben einander vorhandene Aminosäuren an der Reaction mit β-Naphthalinsulfosäure betheiligten und daher häufig verschiedene Endproducte im Gemisch vorlagen. Ferner bildet sich bei dieser Methode bekanntlich sehr leicht das Amid der genannten Säure, das trotz wiederholter Behandlung mit Ammoniak doch in Spuren immer wieder im Endproduct enthalten ist.

Es schien daher wünschenswerth zur Identificirung des Endproductes bei dieser Methode einen ganz andern Weg zu beschreiten, auf dem es möglich wäre, selbst ganz geringe Mengen der fraglichen Substanz mit Sicherheit zu identificiren.

Dieses Ziel suchte ich auf **krystallographischem** Wege zu erreichen. Dieser Weg schien mir von vornherein gute Aussichten zu bieten. Denn einmal ist die Bestimmung einer Krystallform mittels mikroskopischer Beobachtung und Messung bereits an äusserst kleinen Krystallen oder Krystalltrümmern möglich. Sodann aber giebt die Feststellung einer bestimmten Krystallform die völlig untrügliche Gewissheit, dass es sich nur um die eine betreffende Substanz handeln kann, für welche dieses selbige krystallinische Verhalten festgestellt ist. Denn es ist eine der wichtigsten Grundlagen der Krystallographie, dass „verschiedene Substanzen unter gleichen oder verschiedenen physikalischen Bedingungen zwar manchmal in geometrisch ähnlichen, niemals aber in Krystallen, in denen je gleiche Richtungen physikalisch und geometrisch gleich wären, krystallisiren“ (**Linck**).

Man kann also durch Messung der geometrischen Verhältnisse irgend welcher vorliegender Krystalle und durch gleichzeitige Feststellung physikalischer Grössen (optisches Verhalten, Spaltbarkeit etc.) mit absoluter Sicherheit die betreffende Substanz identificiren.

Die krystallographische Untersuchung gehört zu dem wichtigsten Rüstzeug der Mineralogen. Man kann aber diese Methoden auch sehr wohl zu anderen Zwecken verwenden und sie an Stelle chemischer Prüfungen benützen, wenn, wie hier in unserem Falle, die zur Verfügung stehenden Substanzmengen zu letzterer nicht ausreichen.

Ueber die Einzelheiten dieser ersichtlich recht vielfach verwendbaren Methode soll an anderer Stelle ausführlich berichtet werden.

Zur Ausführung der Untersuchungen, welche im Folgenden geschildert werden sollen, wandte ich mich an den Direktor des hiesigen mineralogischen Instituts Herrn Geheimrath **Linck**, welcher mir nicht nur die Apparate seines Instituts in liebenswürdiger Weise zur Verfügung stellte, sondern mich auch bei der Ausführung der Untersuchungen in jeder Weise mit Rath und That unterstützte und auch die von mir gewonnenen Resultate nachprüfte und bestätigte. Ich sage ihm auch an dieser Stelle meinen besten Dank dafür.



Es musste meine Aufgabe sein die eventuell am Schluss der chemischen Methode erhaltenen krystallinischen Substanzen als Verbindungen der β-Naphthalinsulfosäure mit Glykokoll oder anderen Amidosäuren krystallographisch zu identificiren. Dazu war es zunächst nothwendig, das krystallographische Verhalten der etwa in Frage kommenden Verbindungen genau zu kennen. Zu diesem Zwecke stellte ich mir die betreffenden Verbindungen nach der Fischer-Bergell'schen Methode aus reinen Substanzen dar. Ich wählte dazu ausser Glykokoll (von den Höchster Farbwerken bezogen) Leucin, linksdrehend, und Alanin, inactiv, (beides von E. Merck, Darmstadt, bezogen). Das zur Herstellung der Verbindungen benützte β-Naphthalinsulfochlorid stammte von Kahlbaum, Berlin. Ausserdem stellte ich mir zum Vergleich auch das Amid der β-Naphthalinsulfosäure dar, da dieses sich, wie oben gesagt, sehr häufig bei Anwendung dieser Methode als Beimengung im Endproduct findet.

Die krystallographische Untersuchung dieser Verbindungen ergab folgendes:

I. β-Naphthalinsulfoglykokoll.

Diese Verbindung zeigte krystallographisch mehrere Modifikationen. Und zwar konnte ich drei verschiedene Krystallformen bei dieser Substanz feststellen. Jedoch war es nicht ersichtlich, welche Momente bestimmend dafür waren, dass die Substanz in dieser oder in jener Form krystallisirte. Ohne Einfluss darauf war bestimmt das Lösungsmittel, aus welchem die Krystallisation erfolgte. Es fanden sich sogar häufig, wie auch aus den folgenden Photographien zu ersehen ist, verschiedene Krystallformen dicht neben einander in ein und demselben Präparat. Hingegen schien es, als ob die Temperatur, bei welcher die Krystallisation stattfand, und die Geschwindigkeit des Krystallisationsvorganges von Bedeutung für die Form der sich bildenden Krystalle wären. Wiederholt liess sich auch beobachten, dass zuerst aus einer Lösung nur Krystalle einer bestimmten Form ausfielen. Blieb aber die Lösung mit dem krystallinischen Sediment einige Zeit stehen, so traten allmählich immer mehr Krystalle einer andern Form neben denen der ursprünglichen auf, die ihrerseits nach und nach verschwanden, so dass schliesslich nur noch Krystalle der zweiten Form zu finden waren. (Es ist dies ein Verhalten, das man an vielen in verschiedenen Modificationen krystallisirenden Substanzen beobachtet.)

Die von mir beobachteten Krystallisationsformen des β-Naphthalinsulfoglykokolls sind folgende:

1. Bei schwacher Vergrösserung sieht man Rosetten oder Büschel nadelförmiger Krystalle, wie es auch auf Fig. 2 (neben den grossen rhombischen Plättchen) zu sehen ist.

Bei stärkerer Vergrösserung sieht man, dass die Kryställchen in Form nadelförmiger, schmaler, dünner Plättchen ausgebildet sind, welche manchmal an dem einen Ende in ein Büschel feinster gerader Nadeln aggregiren.

Winkelmessungen waren bei der Schmalheit der Plättchen nicht möglich.



Die Auslöschung ist parallel und senkrecht zur Längsrichtung der Plättchen.

Lichtbrechung gering, Stärke der Doppelbrechung ebenfalls gering.

Bei etwas breiteren Plättchen beobachtet man ein symmetrisch austretendes Achsenbild 2achsiger Krystalle. Und zwar liegt die optische Achsenebene in der Längsrichtung der Krystalle.

Der grössere Brechungsexponent liegt dagegen senkrecht zur Längsrichtung.

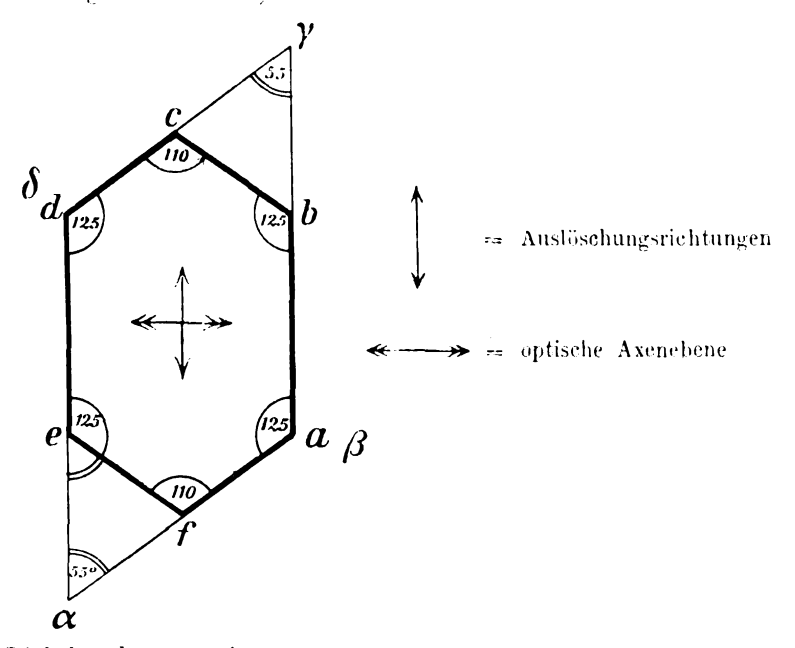
Danach dürften die Krystalle wahrscheinlich dem rhombischen System angehören.

Der beobachtete Achsenwinkel ist so klein, dass er sicher der spitze ist. Die Krystalle sind also optisch positiv.

2. (siehe Fig. 1). Die Krystalle sind ausgebildet in Form von scheinbar hexagonalen Plättchen. Die Winkelmessungen ergaben:

$$\angle a, \angle b, \angle d \text{ und } \angle e = 125^0;$$
$$\angle c \text{ und } \angle f = 110^0.$$

(siehe beifolgende Skizze!)



Lichtbrechung gering.

Auslöschung grade, parallel den Kanten ab und de.

Man sieht der Kante ed bezw. ab genähert den seitlichen Austritt einer optischen Achse 2achsiger Krystalle. Die optische Achsenebene liegt in der Symmetrieebene der scheinbar monoklinen Krystalle und steht senkrecht zur Kante ab.

Zu derselben Krystallform gehören auch, wie aus nebenstehender Skizze ersichtlich ist, folgende, gleichfalls beobachtete Krystalle:

Die Krystalle sind ausgebildet in Form von Plättchen mit rhombischer Begrenzung. Die Winkelmessungen ergaben:

$$\angle \alpha \text{ und } \angle \gamma = 55^0,$$
$$\angle \beta \text{ und } \angle \delta = 125^0.$$



Man sieht, dass die Winkel β und δ die gleiche Grösse haben wie die Winkel a und d bezw. b und e bei den eben beschriebenen hexagonal begrenzten Krystallen. Diese letztere Form entsteht (s. Skizze) aus der rhombischen durch Abschrägung der spitzen Winkel α und γ. Damit stimmt auch die zu 110° gemessene Grösse der durch die Abschrägung neu entstandenen Winkel c und f.

Aber nicht nur geometrisch, sondern auch in ihrem physikalischen Verhalten stimmen diese beiden Krystallformen überein.

Die Auslöschung ist bei den Rhomben parallel zu den Kanten α, δ und β, γ. — Die Spaltbarkeit, die sich an einigen Krystallen feststellen liess, verläuft senkrecht dazu.

Man sieht den seitlichen Austritt einer Achse 2achsiger Krystalle. Die optische Achsenebene liegt parallel zur Spaltbarkeit.

Die Krystalle gehören also dem monoklinen Systeme an.

3. (siehe Fig. 2). Die Krystalle sind ausgebildet in Form rhombischer Plättchen. Die Winkelmessungen ergaben für den spitzen Winkel 70,5°.

Lichtbrechung gering; Doppelbrechung ebenfalls gering.

Auslöschung grade, in der Richtung der langen Diagonale.

Man sieht den seitlichen Austritt einer optischen Achse eines 2achsigen Krystalls im spitzen Winkel der Krystalle.

Der grössere Brechungsexponent parallel der kürzeren Diagonale.

Die Krystalle gehören danach dem monoklinen System an.

II. β-Naphthalinsulfoalanin.

Diese Substanz krystallographisch zu identificiren ist nicht gelungen. Sie krystallisirt bekanntlich viel schwerer als die entsprechende Glykokollverbindung. Die krystallographische Untersuchung ergab folgendes:

Am Boden des Gefässes liegen krümlige, gelbliche Massen von harter Consistenz. Zerdrückt zeigt sich unter dem Mikroskop eine ölige, gelblich-graue Masse schaumiger Structur. In ihr eingebettet finden sich zahlreiche Körner einer krystallinischen doppelbrechenden Substanz, in welcher einzelne Krystallindividuen nicht mit derart genügender Deutlichkeit zu erkennen sind, dass eine weitere Identificirung möglich wäre.

III. β-Naphthalinsulfoleucin.

Diese Verbindung bot krystallographisch mehr Anhaltspunkte (siehe Fig. 3).

Die Untersuchung ergab folgendes:

Die Krystalle sind ausgebildet in Form verzweigter Bäumchen, die einzelnen Aestchen sind bogenförmig abstehend und in einer Ebene angeordnet, sie bilden lange flache Blättchen, die nach der einen Seite eine ziemlich ganzrandige Begrenzung zeigen, nach der andern in viele einzelne Fiedern aufgelöst sind. Die einzelnen Fiedern sind flache nadelförmig erscheinende Gebilde mit stumpfer Spitze.

Die Fiederchen spalten in einem Winkel von 112° zur Längsrichtung.

Die Plättchen löschen ungefähr parallel zur Längsrichtung aus. — Es besteht Unscharfheit der Kanten.

Lichtbrechung gering.

Doppelbrechung sehr stark. Die Krystalle zeigen zwischen gekreuzten Nikols das Weiss höherer Ordnung.

Man sieht den stark seitlichen Austritt einer optischen Achse eines 2achsigen Krystalles. Und zwar liegt die optische Achsenebene senkrecht zur Längsrichtung der Krystalle.

Der grössere Brechungsindex liegt in der Längsrichtung der Plättchen.

Die Krystalle gehören wahrscheinlich dem monoklinen System an.

IV. β-Naphthalinsulfamid.

Diese Verbindung krystallisirt sehr leicht in gut bestimmbaren Krystallen. — Die Krystalle kommen in zwei Ausbildungen vor, entweder als kleine scheinbare Rhomboeder oder als dünne rhombisch oder hexagonal begrenzte Plättchen (siehe Fig. 4). Die dicken Kryställchen stellen sich dar als eine Combination von rhombischem Prisma mit Basis; an einigen tritt auch noch ausserdem das Brachypinakoid auf. — Die grösseren Krystalle sind tafelförmig nach der rhombischen Basis.

Die letzteren, die Plättchen, zeigen im auffallenden Lichte die Interferenzfarben dünner Plättchen.

Der spitze Winkel der Rhomben ist — bei den Plättchen gemessen — 72°.

Lichtbrechung gering.

Auslöschung auf den Rhombenflächen diagonal, auf den Prismen parallel den Kanten.

Auf der Basis ist der symmetrische Austritt zweier optischer Achsen zu beobachten. Man sieht das Achsenbild 2achsiger Krystalle. Und zwar liegt die optische Achsenebene parallel der langen Diagonale des Rhombus, also parallel dem Makropinakoid.

Der grössere Brechungsexponent entspricht der kurzen Diagonale, also der Brachydiagonale.

Hiernach ergiebt sich, dass die Krystalle dem rhombischen System angehören.

Uebersehen wir diese krystallographischen Analysen, so zeigt sich, dass die verschiedenen Substanzen recht gute Unterschiede in ihrem Verhalten aufweisen. Sie sind genügend, um eine sichere Unterscheidung von einander zu ermöglichen.

Die Alaninverbindung wird wegen ihrer schweren Krystallisirbarkeit wohl kaum zu Verwechslungen Veranlassung geben. Die ebenfalls noch ziemlich schlecht, aber immerhin bedeutend leichter krystallisirende Leucinverbindung ist charakterisirt durch die Bildung dauerhafter baumförmiger Krystallskelette, das optische Achsenbild, die Richtung der Auslöschung und die in einem gemessenen Winkel dazu verlaufende Spaltungsrichtung. — Die Glykokollverbindung bietet drei gut charakterisirte Krystallmodificationen, und auch für das Amid ist die Krystallform mit aller Sicherheit festgestellt.



Dabei zeigt sich aber, dass zwischen den Krystallen des Amids und jenen der Glykokollverbindung doch eine gewisse Aehnlichkeit besteht, die wohl bei ungenügender Untersuchung auf den ersten Blick zu Verwechslungen führen könnte.

Das Amid sowohl wie die Modification 3 der Glykokollverbindung zeigen rhombisch, manchmal auch hexagonal begrenzte Plättchen. Der spitze Winkel der Amidkrystalle misst 72°, der der Krystalle der Glykokollverbindung 70,5°. Der Unterschied ist also nur gering. Jedoch zeigt sich sofort ein deutlicher Unterschied zwischen diesen beiden Krystallformen, wenn man das optische Achsenbild feststellt. Dasselbe ergiebt, dass die Krystalle des Amids dem rhombischen System, die der Glykokollverbindung dem monoklinen System angehören.

Man sieht hieraus, wie wenig aus einfachem Beschauen und Angabe der geometrischen Form der beobachteten Krystalle zu schliessen ist, wie es für gewöhnlich nur geschieht.

Nach diesen Feststellungen ging ich daran mit Hülfe dieser Methode im Blute nach Zusatz von Harnsäure nach eventuell auftretendem Glykokoll zu suchen.

Ich benutzte dazu Hammelblut und Hundeblut. Im einzelnen stellten sich die Versuche folgendermaassen:

I. Hammelblut.

3400 ccm frischen Blutes werden mit 8 Litern Wasser verdünnt; dazu gesetzt 21,6 g Harnsäure und Lithiumoxyd bis zur schwach alkalischen Reaction. Darauf unter Chloroformzusatz 24 Stunden im Brutschrank bei 39° stehen gelassen.

Dann werden 100 ccm davon entnommen, enteiweisst und ihr Harnsäuregehalt nach Salkowski bestimmt. Es waren darin enthalten:

0,1696 g Harnsäure, in der Gesammtmenge des Blutes also: 19,3344 g Harnsäure. — Zugethan waren: 21,6 g. Es wurden also von der zugesetzten Harnsäure 89,51 pCt. wiedergefunden.

Das nicht zur Harnsäurebestimmung verwandte Blut wurde nach Fischer-Bergell mittels β-Naphthalinsulfochlorid auf Glykokoll untersucht.

Der erhaltene krystallinische Niederschlag wurde krystallographisch auf die Glykokollverbindung der β-Naphthalinsulfosäure untersucht.

II. Hundeblut.

890 ccm frisch aus der Ader gelassenen Blutes, mit 1000 ccm Wasser verdünnt, dann mit 2,0 g Harnsäure und mit Lithiumoxyd bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt. Darauf 4 Stunden lang unter Fluornatriumzusatz im Schüttelapparat bei constanter Temperatur von 39° (genau 38°—40°) geschüttelt.

Hierauf wie oben auf Glykokoll verarbeitet. Der erhaltene Niederschlag wie oben weiterbehandelt.

III. Hundeblut.

340 ccm frisch entnommenen Blutes werden mit 1000 ccm Wasser verdünnt und mit 2,0 g Harnsäure, mit 2,0 g Fluornatrium und mit Lithiumoxyd bis zur schwach alkalischen Reaction versetzt.

Darauf werden drei Portionen zu je 100 ccm a, b und c zur Harnsäurebestimmung entnommen.

Das Uebrige wird im Schüttelapparat 4 Stunden lang bei constanter Temperatur von 39° geschüttelt.

Darauf wiederum drei Portionen zu je 100 ccm A, B und C entnommen.



Diese sowie die vorher entnommenen Portionen a, b und c werden nach Salkowski auf Harnsäure verarbeitet. Und zwar werden immer gleichzeitig neben einander verarbeitet Portion a und A, Portion b und B und Portion c und C.

Es ergaben sich folgende Zahlen:

Portion a: 0,1371 g. — Portion A: 0,1224 g Harnsäure.
„ b: 0,1320 g. — „ B: 0,0923 g „
„ c: 0,1097 g. — „ C: 0,0947 g „

Oder in Procenten der ursprünglich zugesetzten Harnsäuremenge ausgedrückt:

Portion a: 91,2 pCt. — Portion A: 82,0 pCt.
„ b: 88,4 „ — „ B: 61,9 „
„ c: 73,5 „ — „ C: 63,4 „

Das heisst, es fanden sich Differenzen zwischen den gleichzeitig verarbeiteten Portionen, von denen je eine vor und eine nach dem Schütteln entnommen war, zu

9,2 pCt. zwischen Portion a und A,
26,5 „ „ „ b „ B und
10,1 „ „ „ c „ C.

Jedoch liegen trotzdem sicherlich die gefundenen Differenzen noch innerhalb der Versuchsfehler, wie sie bei dieser Versuchsanordnung gegeben waren. Denn in Portion A, also nach dem Schütteln, findet sich ein höherer Harnsäurewerth (82,0 pCt. der ursprünglich zugesetzten) als in Portion c, also vor dem Schütteln entnommenen (73,5 pCt.). — Es ist noch zu erwähnen, dass die Abmessung der einzelnen Portionen deswegen einige Schwierigkeiten machte, weil das Blut bei diesem Versuche sofort in grossen Klumpen geronnen war, die vollständig zu zerkleinern vielleicht nicht vollkommen gelang. — Daher wohl die grossen Schwankungen der wiedergefundenen Harnsäurewerthe. — Jedenfalls sind wir nicht berechtigt aus diesem Versuche — ebenso wenig wie aus dem oben mitgetheilten Versuche mit Hammelblut — den Schluss zu ziehen, dass von der dem Blute zugesetzten Harnsäure ein Theil zerstört worden sei.

Das nicht zur Harnsäurebestimmung verwandte Blut wurde wie oben auf Glykokoll verarbeitet.

Die aus diesen drei Versuchen mittels der Fischer-Bergell'schen Behandlung mit β-Naphthalinsulfosäure gewonnenen Niederschläge erwiesen sich zunächst natürlich als stark verunreinigt. Dies ging sowohl aus den Versuchen einen Schmelzpunkt zu bestimmen wie aus der krystallographischen Untersuchung hervor. Wohl schmolzen einige Theile des Niederschlages bereits bei 155°, jedoch blieben andere Theile immer noch ungeschmolzen und schmolzen erst bei weit höheren Temperaturen, zum Theil erst bei 215°, erwiesen sich also als Amid, was auch aus dem Verhalten eines Theiles des Niederschlages gegenüber Ammoniak hervorging.

Die krystallographische Untersuchung ergab zunächst auch keine reinen Bilder. Man sah fast stets krümelige, unregelmässig begrenzte Massen, aus deren Peripherie wohl hier und dort, namentlich nach längerem Stehen der Niederschläge, durchsichtige, nadelförmige Krystalle hervorwuchsen. Die rosetten- oder büschelförmige Anordnung derselben, — die wir ja, wie oben gezeigt, nur bei der Glykokollverbindung angetroffen hatten, — sprach ja wohl dafür, dass es sich auch hier in diesen mit β-Naphthalinsulfosäure nach der angegebenen Art behandelten Lösungen um diese Verbindung handeln mochte. Jedoch ein exacter

Beweis dafür war in diesen noch so unreinen, zunächst gewonnenen Niederschlägen nicht zu erbringen.

Dieser Befund zusammen mit den angestellten Versuchen zur Bestimmung des Schmelzpunktes erweisen, dass es völlig unstatthaft ist, wie es manchmal geschieht, aus Wägungen solcher Art gewonnener Mengen dieses „Rohproductes" irgend welche Schlüsse auf quantitative Verhältnisse zu ziehen.

Indessen gelang es doch zu sicheren Schlüssen zu kommen. Durch eine weitere Behandlung dieser und einiger weiterer in andern analog angestellten Versuchen gewonnener Niederschläge mit Ammoniak und erneutes Ausfällen mit Säure und wiederholtes Umkrystallisiren erhielten wir ein zwar an Menge bedeutend reducirtes Präparat, das aber in einigen Fällen den Schmelzpunkt von 154° genau zeigte. Und auch die krystallographische Untersuchung führte uns zum gleichen Resultat. Während zuerst sich im Mikroskop nur Krystallbilder der oben beschriebenen unklaren Art zeigten, wie eines in Fig. 5 dargestellt ist, gelang es schliesslich durch verschiedene Modificationen des Krystallisationsvorganges so schöne und grosse Krystalle zu erzielen, wie sie z. B. in Fig. 6 wiedergegeben sind.

An solchen Krystallen liessen sich auch die geometrischen und ein grosser Theil der physikalischen Verhältnisse mit aller Sicherheit feststellen. So wurde folgendes Protokoll erhoben:

Die Krystalle sind ausgebildet in Form rhombischer oder hexagonal begrenzter Plättchen. Die eine Spitze sitzt im Concrement verwachsen. — Der spitze Winkel der Krystalle misst 70,5°.

Lichtbrechung gering; Doppelbrechung ebenfalls gering.

Auslöschung gerade, bei den Rhomben in der langen Diagonale, bei den hexagonal begrenzten Plättchen parallel einer Kante.

Man sieht den seitlichen Austritt einer optischen Achse eines 2achsigen Krystalles im spitzen Winkel des Rhombus.

Der grössere Brechungsindex liegt parallel der kurzen Diagonale im Rhombus, also senkrecht zur optischen Achsenebene.

Die Krystalle gehören danach dem monoklinen System an.

Man sieht hieraus, dass sich dieser krystallographische Befund in jeder Richtung mit dem Befunde deckt, den wir oben an der Modification 3 des β-Naphthalinsulfoglykokolls erhoben hatten.

Und da auch der schliesslich festgestellte Schmelzpunkt mit dem Schmelzpunkt dieser Verbindung übereinstimmt, so ist also auf diesem krystallographischen Wege der unzweifelhafte Nachweis geliefert, dass es sich in der vorliegenden Substanz wirklich um die Glykokollverbindung der β-Naphthalinsulfosäure handelt.

Damit ist es also erwiesen, dass im Blute nach Harnsäurezusatz Glykokoll auftreten kann, und wir können diese von uns bereits früher aufgestellte Behauptung nach wie vor aufrecht erhalten.

Es ist aber nunmehr weiter die Frage zu erörtern, ob das im Blute aufgefundene Glykokoll auch aus der zugesetzten Harnsäure stammt.

Unsere oben mitgetheilten bei diesen Versuchen gleichzeitig angestellten Harnsäurebestimmungen haben ja, wie wir gezeigt haben, in

keiner Weise den Beweis erbracht, dass von der zugesetzten Harnsäure etwas verloren gegangen, also möglicherweise zerstört sei. Wie wir aber schon wiederholt früher derartigen Untersuchungen gegenüber hervorgehoben haben, kann man aus dem negativen Ausfall einer solchen quantitativen Methode, die mit so grossen durch Versuchsfehler bedingten Verlusten rechnen muss wie die Harnsäurebestimmung im Blute, nicht entscheiden, ob etwa doch kleinste Mengen von Harnsäure — denn um solche würde es sich ja hierbei doch nur handeln — zerstört worden sind oder nicht. — Es kommen ja aber für die Herkunft dieses im Blute auftretenden Glykokolls auch noch ganz andere Möglichkeiten in Betracht, wie ebenfalls von uns schon in ausführlicher Weise dargelegt worden ist (2). Diese Möglichkeiten sind um so mehr in Betracht zu ziehen, als nach den neueren Untersuchungen von Wiener und Wiechowsky (4) die Entstehung von Glykokoll aus Harnsäure sehr unwahrscheinlich geworden ist und deswegen selbst Wiener, welcher als erster diesen Weg der chemischen Harnsäurezerstörung angenommen hatte, an seiner ursprünglichen Ansicht nicht mehr festhält.

Allerdings rechnet Hirschstein (3) mit dieser Art der Harnsäurezersetzung. Er hat auch aus seinen Versuchen den Schluss gezogen, dass um so mehr Harnsäure zu Glykokoll umgewandelt würde, je höher die Alkalescenz bei dem Ablauf dieses Processes sei. Er suchte dadurch die auffallenden Befunde Embden's (5) zu erklären, wonach bei Arbeiten in stark alkalischen Lösungen in jedem Menschen- und Thierharn Glykokoll nach der β-Naphthalinsulfosäure-Methode zu finden sei.

Da auch Wiener und Wiechowsky (4) ein sogar völliges Verschwinden der Harnsäure aus Lösungen, durch welche längere Zeit Luft durchgeleitet wurde, festgestellt hatten, so schien es uns wünschenswerth noch einmal unsererseits diese Frage nachzuprüfen und zu untersuchen, ob etwa nach Behandlung von Harnsäurelösungen mit Alkali in diesen Glykokoll auf wirklich sichere Weise nachzuweisen wäre. Wir stellten unsere Versuche mit Harnsäurelösungen unter Zusatz wechselnder Mengen von Alkali in folgender Weise an.

1. 100 ccm einer 2 proc. Harnsäurelösung in 10 proc. Natronlauge eine Stunde lang gekocht; alsdann auf Glykokoll verarbeitet: kein Niederschlag mit β-Naphthalinsulfochlorid.

2. 1,0 g Harnsäure werden in 200 ccm einer 0,5 proc. Natronlauge mit 10 ccm einer 10 proc. ätherischen Lösung von β-Naphthalinsulfochlorid 14 Stunden lang geschüttelt und weiter auf Glykokoll verarbeitet: leichte Trübung.

3. Dieselbe Versuchsanordnung: starke milchige Trübung; dieselbe ist unlöslich in Ammoniak, also als durch entstandenes Amid gebildet zu betrachten.

4. 1,0 g Harnsäure in 200 ccm 2,5 proc. Natronlauge gelöst etc.: keine Trübung, kein Niederschlag.

5. 1,0 g Harnsäure in 200 ccm einer 5 proc. Natronlauge gelöst etc.: kein Niederschlag, keine Trübung.

Die Harnsäure war zu diesen Versuchen stets vorher frisch umkrystallisirt worden.

Also weder durch Kochen in starker Natronlauge noch durch 14 stündiges Schütteln mit Natronlauge von verschiedener Concentration liess sich aus Harnsäure Glykokoll gewinnen.



Danach ist der Abbau der Harnsäure über Glykokoll überhaupt sehr unwahrscheinlich, und wir werden auch für das von uns im Blute gefundene Glykokoll wohl andere Quellen annehmen müssen als die vorher zugesetzte Harnsäure. Möglicherweise entsteht das Glykokoll beim Abbau der aus den zu Grunde gehenden Zellen stammenden Kernsubstanzen.

Bei der Anfertigung der beigegebenen Mikrophotographien wurde ich in liebenswürdiger Weise von Herrn Dr. Koehler unterstützt, wofür ich ihm an dieser Stelle meinen besten Dank sage.

Literatur.

1. E. Frey, Diese Zeitschrift. Bd. II. S. 36.
2. H. Kionka und E. Frey, Daselbst. Bd. III. S. 597.
3. L. Hirschstein, Daselbst. Bd. IV. S. 118.
4. Wiener und Wiechowsky, Hofmeister's Beiträge. Bd. IX. S. 247.
5. Embden und Reese, Daselbst. Bd. VII. S. 411.

Erklärung der Abbildungen auf Tafel II und III.

Die Mikrophotographien wurden mit einem Zeiss'schen mikrophotographischen Apparat bei senkrechter Stellung des Mikroskopes angefertigt. Benutzt wurde ein Zeiss'sches Mikroskop.

1. β-Naphthalinsulfoglykokoll, rein dargestellt. Lin. Vergr. 70 fach. Ocular 4. Object. Apochrom. 16. Ap. 0,30.
2. Dasselbe. — Lin. Vergr. 75 fach. Ocular 4. Object. Apochrom. 16. Ap. 0,30.
3. β-Naphthalinsulfoleucin, rein dargestellt. — Lin. Vergr. 17 fach. Ocular 2. Object. A_2. Ap. 0,09.
4. β-Naphthalinsulfamid, rein dargestellt. — Lin. Vergr. 70 fach. Ocular 4. Object. Apochrom. 16. Ap. 0,30.
5. β-Naphthalinsulfoglykokoll (?), aus Hammelblut. — Lin. Vergr. 256 fach. Ocular 4. Object. Apochrom. 4. Ap. 0,95.
6. β-Naphthalinsulfoglykokoll, aus Hundeblut. — Lin. Vergr. 75 fach. Ocular 4. Object. Apochrom. 16. Ap. 0,30.



XII.

Aus dem pharmakologischen Institut der Universität Jena.

Beiträge zur Kenntniss der Gicht.

9. Weiteres über das Ausfallen der Urate.

Von

H. Kionka.

Wie wir im Vorhergehenden gesehen haben, sind wir nach dem jetzigen Stande unseres Wissens nicht mehr dazu berechtigt ohne Weiteres eine Entstehung von Glykokoll beim Abbau der Harnsäure anzunehmen. Allerdings ist es nach den neuesten Veröffentlichungen von Wiechowsky (1) auch nicht möglich den Beweis zu erbringen, dass beim Menschen, wie beim Hund und Kaninchen ein Abbau der Harnsäure etwa über Allantoin stattfinde. Die ganze Frage nach dem Abbau der Harnsäure beim Menschen ist zur Zeit unentschieden.

Wir hatten seiner Zeit diese Frage, die nichts mit unseren eigentlichen Untersuchungen zu thun hat, auch nur in Angriff genommen, da man damals nichts weiter über die Herkunft des Glykokolls wusste. Damals existirten nur — noch völlig unbestritten! — die Angaben von Wiener (2), wonach der Abbau der Harnsäure über Glykokoll verliefe. Damals lagen auch nur die ersten klinischen Glykokollbefunde beim Gichtiker von Ignatowski (3) vor, und auch diese waren noch von keiner Seite bestritten, obwohl Monate seit ihrer Veröffentlichung vergangen waren. Wir waren also damals zu unseren Annahmen und zu der Aufstellung unserer Theorie über das Wesen der Gicht vollkommen berechtigt.

Jetzt liegen die Verhältnisse, nachdem so viele neue Thatsachen durch experimentelle und klinische Untersuchungen zahlreicher Forscher bekannt geworden sind, ganz anders. Wir kennen jetzt andere Quellen des Glykokolls. Hat doch kürzlich Raubitschek (4) sogar ein aus Albumosen Aminosäuren abspaltendes Ferment „Erepsin“ aus Darmschleimhaut isolirt.

Wir müssen daher unsere seiner Zeit aufgestellte Theorie in diesem Sinne modificiren. In ihrem Princip bleibt sie aber bestehen; daran ändern auch die veränderten Ansichten über die Herkunft des Glykokolls und den Abbau der Harnsäure nichts.

A. 25 ccm Harnsäurelösung + 25 ccm 5proc. Sodalösung.

	I. ohne Zusatz	II. + Leucin	III. + Allantoïn	IV. + Alanin
nach $^3/_4$ Stdn.	nichts	an der Oberfläche der klaren Flüssigkeit einige Sternchen	an der Oberfläche der klaren Flüssigkeit einige Sternchen	an d. Oberfläche der klaren Flüssigkeit einige grössere Sternchen.
„ $1^1/_2$ „	ganz geringe Trübung des Bodens und der Wände	leichter Belag an Boden und Wänden des Gefässes	leichter Belag an Boden und Wänden des Gefässes	ganze Flüssigkeit getrübt, starker Belag an Boden und Wänden.
„ 2 „	desgleichen	desgleichen, am Boden der Gefässe einzelne grössere Schollen	desgleichen, am Boden der Gefässe einzelne grössere Sternchen	starke Trübung der Flüssigkeit, an Boden u. Wänden d. Gefässes, ausser dem Belag überall grosse Schollen.
„ $2^1/_2$ „	desgleichen, einzelne Sternchen an der Oberfläche	desgleichen	grosse Flocken an den Wänden, am Boden reichlicher flockiger Niederschlag	dicke Trübung der Flüssigkeit, Boden und Wände mit dickem, scholligen Belage bedeckt.
„ 3 „	Flüssigkeit klar, an der Oberfläche einzelne Sternchen, Wand- u. Bodenbelag etwas dichter	desgleichen, Flüssigkeit noch klar, am Boden und den Wänden etwas stärkerer scholliger Belag	Flüssigkeit getrübt, sehr starker flockiger Niederschlag an Boden und Wänden	Niederschlag noch dicker.
„ 16 „	starke Niederschläge am Boden und den Wandungen der Gefässe. Ausgefallene Mengen wohl in allen Gefässen gleich gross.			

B. 50 ccm Harnsäurelösung ohne Sodazusatz.

	I.	II.	III.	IV.
„ 3 „	nichts	nichts	nichts	nichts
„ 16 „	wenige lockere Flocken in der sonst klaren Flüssigkeit	grosse zusammenhängende Flocken am Boden und in der Flüssigkeit	massenhafte feine Flöckchen am Boden und an den Wänden der Gefässe	starker flockiger Niederschlag an Boden und Wänden des Gefässes.
„ 3 Tagen	körniger Niederschlag am Boden des Gefässes	körniger Niederschlag, wie bei I.	starker körniger Niederschlag, deutlich, mehr als bei I.	starker körniger Niederschlag, wie bei III.

Die von uns festgestellte Thatsache, dass bei schwach alkalischer Reaction Glykokoll beschleunigend auf das Ausfallen saurer Urate aus Harnsäurelösungen wirkt, haben wir durch zahlreiche Nachprüfungen vollkommen sichergestellt. Ja wir haben das gleiche Verhalten Harnsäurelösungen gegenüber auch für eine Anzahl von andern „sauren" Substanzen festgestellt, so für einige andre Aminosäuren und vor allem auch für Allantoin.

Aus den zahlreichen Versuchsreihen sei hier nur folgende mitgetheilt:

Es wurden je 0,5 g Lithiumoxyd in 4 Portionen in 170 ccm Wasser gelöst und Harnsäure im Ueberschuss zugesetzt, dann 48 Stunden lang im Brutschrank bei 40° stehen gelassen und abfiltrirt. Von den Filtraten wurde die eine Menge I. ohne Zusatz gelassen, Portion II. wurde mit 0,5 g Leucin (linksdrehend), Portion III. mit 0,5 g Allantoin und Portion IV. mit 1,0 g Alanin (optisch inactiv) versetzt. Von jeder dieser 4 Portionen wurden je 25 ccm mit 25 ccm einer 5 proc. Sodalösung versetzt und fortlaufend beobachtet. Ausserdem wurden noch je 50 ccm der 4 Portionen entnommen und ohne Sodazusatz gleichfalls fortlaufend beobachtet.

Ueber die Bildung der Niederschläge ergaben in den einzelnen Portionen die Beobachtungen die in vorstehender Tabelle angegebenen Resultate.

Man sieht aus dieser Zusammenstellung, dass auf Harnsäurelösungen alle drei geprüften Substanzen in demselben Sinne wirken, wie es früher von uns für Glykokoll festgestellt wurde. Bei Anwesenheit von Leucin, Allantoin oder Alanin bildet sich früher saures Urat und kommt infolge seiner schweren Löslichkeit zum Ausfallen, als dies in Harnsäurelösungen ohne diese Zusätze der Fall ist. Besonders deutlich zeigen dies die durch Sodazusatz stärker alkalisch gemachten Lösungen. Bei den Lösungen ohne Sodazusatz begann das Ausfallen der Urate erst viel später, doch zeigten sich auch hier die gleichen Differenzen.

Am wenigsten wirksam in diesem Sinne erwies sich das Leucin. Deutlich stärker wirksam sind das Alanin und das Allantoin. Es ist dabei zu berücksichtigen, dass das letztere wegen seiner schwereren Löslichkeit nur in halb so starker Concentration angewandt werden konnte wie das Alanin. Ueberhaupt ist bei allen in dieser Versuchsreihe geprüften Substanzen deren geringe Löslichkeit zu beachten. Bei dem leicht löslichen Glykokoll war es möglich bei diesen Versuchen mit viel stärker concentrirten Lösungen zu arbeiten; und dementsprechend waren auch die Wirkungen dieser Lösungen auf die Ausfällung der Urate weit grössere. Vergleicht man aber die Grösse der Wirkungen dieser Lösungen mit der gleich niedrig concentrirter Glykokolllösungen, so sieht man, dass auch diesen drei Substanzen ein recht erhebliches Ausfällungsvermögen zukommt.

Die obige Versuchsreihe zeigt auch deutlich, dass, wie wir früher schon für das Glykokoll gezeigt haben, es sich nur um die Beschleunigung eines Processes handelt, der in gleicher Weise, nur langsamer, auch ohne die Zusätze dieser Substanzen in Harnsäurelösungen verläuft. Die Substanzen wirken also wie „Katalysatoren". Und die Unterschiede in dem sichtbaren Effect dieses Vorganges, also in der Menge der nach einer bestimmten Zeit ausgefällten Urate, verschwinden allmählich wieder. Ist die Ausfällung beendet, so sind die Mengen der gesammten aus-



gefällten Urate in allen Lösungen mit und ohne Zusatz gleich. Dies ist in der obigen Versuchsreihe erreicht bei den Lösungen mit Sodazusatz nach 16 Stunden, in den Lösungen ohne Sodazusatz nach etwa 3 Tagen.

Aus diesen Versuchen geht also hervor, dass auch noch andere „saure“ Producte, namentlich Aminosäuren, in gleicher Weise uratfällend wirken wie Glykokoll. Ihre Anwesenheit im Organismus des Gichtikers wird daher bei dem gleichzeitigen Harnsäurereichthum desselben als eine Schädlichkeit anzusehen sein, wie wir dies bei der Entwicklung unserer Theorie für das Glykokoll gezeigt haben. Es wird demnach ein reichlicheres Entstehen derartiger Verbindungen bei den verschiedenen Abbauvorgängen — vielleicht auch bei dem Abbau der Harnsäure — für den Gichtiker von ebenso grosser Bedeutung sein wie die Gegenwart grösserer Mengen von Harnsäure selbst.

Nach dieser Richtung können wir also alles in unserer Theorie Entwickelte nach wie vor aufrecht erhalten. Wohl aber müssen wir in einer andern Richtung unsere frühere Ansicht ändern.

In einer Arbeit von Wohlgemuth (5), die uns leider nur im Referat zugänglich war, findet sich ein Versuch an einem Gichtiker, welchem sehr grosse Mengen Glykokoll eingegeben wurden. Die gleichzeitig an diesem Patienten angestellten Bestimmungen der täglich ausgeschiedenen Glykokollmengen ergaben, dass nur sehr wenig von dem eingegebenen Glykokoll im Harn wiedererschien. Wenn nun auch, wie wir in der vorhergehenden Arbeit gezeigt haben, die angewandte[1]) Methode der Glykokollbestimmung nur sehr unvollkommene quantitative Werthe giebt, die Glykokollausbeute mit der Fischer-Bergell'schen Methode nach Hirschstein's (6) Annahme sogar nur etwa 20 pCt. betragen soll, so glauben wir doch nach dem Ausfall dieses Versuches von Wohlgemuth nicht mehr ohne weiteres an unserer Annahme festhalten zu dürfen, dass das Glykokollzerstörungsvermögen beim Gichtiker gegenüber dem Normalen vermindert sei.

Man nimmt bisher an, dass die Umwandlung des Glykokoll zu Harnstoff oder einer Vorstufe desselben durch ein wohl in der Leber gebildetes Ferment geschehe. Wir haben die Versuche Loewi's (7), auf welchen diese Annahme beruht, nachgeprüft und in verschiedener Weise modificirt. Unsere sehr zahlreichen Versuche in dieser Richtung, über welche später einmal ausführlich berichtet werden soll, haben uns aber zu dem Schlusse geführt, dass dieser ganze Process des Glykokollabbaues viel complicirter verläuft, als man bisher annahm, und dass es sich dabei wohl nicht nur um die Wirkung eines einzigen Fermentes handele, sondern um mehrere nach einander und neben einander verlaufende Vorgänge.

Jedenfalls scheinen die bei diesem Process in Frage kommenden Fermentthätigkeiten beim Gichtiker nicht gestört zu sein. Wohl aber halten wir nach wie vor an der Vorstellung fest, das Wesen der Gicht beruhe in qualitativen oder quantitativen Störungen von Fermentthätig-

1) Wohlgemuth benutzte die Isonaphthylcyanat-Methode, welche kaum bessere Resultate liefert, als die Methode mit β-Naphthalinsulfochlorid.

keiten, die eine Rolle spielen bei den verschiedenen Abbauvorgängen im Organismus. Von wesentlicher Bedeutung ist es dabei, dass hierbei Producte in grösserer Menge entstehen können, welche, wie unsere Versuche einwandfrei ergeben haben, das Ausfallen von Uraten befördernd wirken, mögen diese Aminosäuren oder sonstigen gleichsinnig wirkenden Producte aus dem Abbau der Harnsäure oder den Kernsubstanzen zu Grunde gehender Zellen, aus absterbender Knorpel- oder Bindegewebssubstanz oder sonstigen Abbauvorgängen stammen.

Literatur.

1. Wiechowsky, Hofmeister's Beiträge. Bd. XI. S. 109.
2. Wiener, Archiv f. exper. Pathologie und Therapie. Bd. 42.
3. Ignatowski, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 42. S. 371.
4. E. Raubitschek, Diese Zeitschrift. Bd. IV. S. 675.
5. Wohlgemuth, Biochem. Zeitschr. Bd. I. S. 332.
6. L. Hirschstein, Diese Zeitschrift. Bd. IV. S. 118.
7. Loewi, Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 25. S. 511.

XIII.

Aus dem Laboratorium der medicinischen Klinik in Basel.

Experimenteller Beitrag zur Ernährung von Ratten mit künstlicher Nahrung und zum Zusammenhang von Ernährungsstörungen mit Erkrankungen der Conjunctiva.

Von

Dr. **Paul Knapp,** Augenarzt in Basel.

(Hierzu Tafel IV.)

Die bacteriologische Forschung hat der Ophthalmologie besonders auf dem Gebiete der Erkrankungen von Conjunctiva und Cornea wichtige Entdeckungen und grosse Fortschritte gebracht.

Sie hat uns ermöglicht, besonders bei der Conjunctiva zahlreiche Erkrankungen, die man früher nur klinisch auseinander zu halten vermochte, auch nach ätiologischen Gesichtspunkten zu trennen, indem sie für eine ganze Anzahl von Conjunctivitiden uns auch den specifischen Erreger hat kennen lernen.

Von andern Erkrankungen der Conjunctiva, wie z. B. dem Trachom, kennen wir zwar den krankheitserregenden Mikroorganismus noch nicht, doch haben wir allen Grund, einen solchen anzunehmen.

Neben diesen auf einen speciellen Erreger zurückzuführenden Katarrhen giebt es noch andere, wo wenigstens nach dem heutigen Stande unseres Wissens die Mikroorganismen nicht als unmittelbare Krankheitsursache angesprochen werden können.

Sehen wir selbstverständlich ab von allen durch traumatische Einwirkung entstandenen Conjunctivitiden, so kennen wir doch noch weitere Fälle, wo wir die Entzündungsursache nicht in der unmittelbaren Anwesenheit von Bacterien suchen müssen, sondern in der Wirkung ihrer Toxine.

So sieht man z. B. bei Gonorrhoe nicht allzu selten eine heftige Conjunctivitis auftreten, deren Zusammenhang mit dem Tripper nach den vielen bis jetzt gemachten Beobachtungen nicht in Zweifel zu ziehen ist, bei der aber im Conjunctivalsecret keine Gonokokken gefunden werden.

Die Erklärung hierfür ist z. Th. die, dass es sich dabei um eine Fernwirkung der Gonokokken vermittelst ihrer Toxine handelt. Andere Forscher neigen mehr der Ansicht zu, dass die Gonokokken in diesen Fällen nur in den Gefässen ev. auch im Gewebe der Schleimhaut sitzen,



und auf diese Weise eine Reizung verursachen können. Eine Uebersicht über diese verschiedenen Theorien findet sich in dem Buch von Axenfeld, „Die Bacteriologie in der Augenheilkunde“.

Dass Bacteriengifte auf die Bindehaut sehr reizend einwirken können, ist ja allgemein bekannt.

So wies z. B. Morax (1) nach, dass Kaninchen nach Instillation von Diphtherietoxin in den Bindehautsack eine heftige diphtherische Conjunctivitis bekamen, ebenso bewirkte Gonokokkentoxin eine kurze aber heftige Entzündung.

Ferner erhielt Valenti (2) bei diesen Thieren sehr heftige Bindehautentzündung nach subcutaner Injection der Toxine des Bacterium coli. In neuester Zeit hat endlich die unter dem Namen Ophthalmoreaction beschriebene Entzündung der Conjunctivalschleimhaut bei Tuberculösen nach Eintropfen einer Tuberculinlösung grosses und berechtigtes Aufsehen hervorgerufen.

Wenn auch z. Th. die Ansichten über diese zuerst von Wolff-Eisner (16) angegebene und von Calmette (17) zur praktischen Anwendung gebrachte Methode noch nicht abgeklärt sind, so handelt es sich doch jedenfalls um eine äusserst interessante und auch praktisch sehr wichtige Thatsache.

Wir haben also einmal Conjunctivitiden mit specifischen Erregern im Conjunctivalsack oder wenigstens die Gewissheit von solchen, ferner Katarrhe, die verursacht werden durch die Toxine anderswo etablirter Bacterien. Zu diesen beiden Gruppen gehören auch die Bindehautentzündungen bei Infectionskrankheiten, wie Masern, Scharlach und Influenza.

Doch lassen sich nicht alle Conjunctivitiden in diesen beiden Gruppen unterbringen.

Besonders viel umstritten ist z. B. die Frage nach der Ursache der scrophulösen Augenentzündungen. Bekanntlich gehen die Meinungen darüber, ob die Scrophulose nur eine besondere Form der Tuberculose oder eine Krankheit sui generis sei, noch stark auseinander.

Das scheint erwiesen, dass die scrophulöse Augenentzündung nicht auf eine directe Einwirkung des Tuberkelbacillus zurückzuführen ist, diesbezügliche Untersuchungen sind bis jetzt fast ausnahmslos negativ ausgefallen. Von vielen Forschern wird deshalb bei dieser Krankheit weniger Bacterienwirkung als vielmehr eine eigenthümliche allgemeine Ernährungsstörung oder eine uns noch unbekannte Reizwirkung angenommen. Auch hier verweise ich auf das oben erwähnte Buch von Axenfeld, wo sich eine Zusammenstellung der verschiedenen Befunde und Theorien findet. Nicht unwichtig erscheint es, dass man bei der oben erwähnten Ophthalmoreaction schon öfter die Entstehung von Phlyctänen beobachtet hat.

Sonst ist über den Zusammenhang von Conjunctivalerkrankungen mit anderen Leiden wenig mehr zu sagen.

Nur bei Gicht und Rheumatismus sieht man gelegentlich äusserst hartnäckige und mit dem Allgemeinleiden ohne Zweifel in Zusammenhang stehende Augenkatarrhe und sogar Hornhautgeschwüre auftreten.



Besonders Fuchs (3) weist mit Nachdruck auf einen derartigen Zusammenhang hin, ferner sind auch von Trousseau (4) und Leber (5) anfallsweise auftretende Hyperämien der Conjunctiva beschrieben worden, die höchstwahrscheinlich mit Gicht in Zusammenhang standen. Der Vollständigkeit wegen möge hier auch noch die Xerosis conjunctivae aufgeführt werden, diese eigenthümliche besonders bei schweren Ernährungsstörungen auftretende Erkrankung. Allerdings handelt es sich hierbei nicht um einen entzündlichen Process, sondern um eine Verdickung und Verhornung des Epithels.

Diese gichtischen, rheumatischen, xerotischen und vielleicht auch noch die scrophulösen Conjunctivalerkrankungen wären also die einzigen, wo die Ursache weniger in Bacterienwirkung als vielmehr in Störungen des Stoffwechsels und des Ernährungszustandes zu suchen ist.

Immerhin sei hier noch eine Notiz aus Luigi Luciani (6) erwähnt, wonach Gley bei thyreoidectomirten Hunden eitrige Katarrhe der Conjunctiva und Hornhautgeschwüre auftreten sah; die Originalarbeit war mir bisher nicht zugänglich. Dieser letztere Befund findet sich noch öfter bei experimentellen Arbeiten über Schilddrüsenexstirpation erwähnt, es ist aber sehr fraglich, ob diese Katarrhe nicht nur als Folge der Verblödung und Unreinlichkeit der operirten Thiere aufzufassen sind.

Bei der Seltenheit derartiger Beziehungen und dem fast völligen Fehlen experimentellen Beweismaterials war es daher für mich von grossem Interesse, als mein Freund, Herr Privatdocent Dr. Falta, mir mittheilte, dass er an Ratten bei Fütterungsversuchen mit künstlicher Nahrung das Auftreten von starken eitrigen Augenkatarrhen und Hornhautgeschwüren beobachtet habe.

Eine Nachprüfung dieses für uns Ophthalmologen überaus interessanten und ganz neuen Befundes erschien mir umso mehr angezeigt, als die Versuche von Falta und Noeggerath (7), weil nur an wenigen Thieren ausgeführt, nicht als völlig beweisend gelten konnten.

Weiterhin war es auch vom physiologischen Gesichtspunkte aus wünschenswerth, ihre Versuche an einem grösseren Material eingehender zu controlliren.

Ihre Versuche hatten ergeben, dass es weder mit einfachen noch mit ganz complicirten künstlichen Nahrungsgemischen möglich ist, Ratten dauernd am Leben zu erhalten. Aehnliche Versuche speciell an Ratten waren vorher schon von Henriques und Hansen (8) ausgeführt worden.

Letztere fütterten die Thiere mit einem Gemisch von Casein, Fett, Kohlehydraten und Salzen. Dieselben gediehen damit ganz gut und nahmen sogar an Körpergewicht zu.

Doch erstreckten sich diese Versuche nur auf 3—4 Wochen, und daraus entstanden Ergebnisse, die, wie wir später sehen werden, zu falschen Folgerungen führen mussten.

Derartige Versuche müssen nämlich oft auf sehr lange Zeit ausgedehnt werden, sie können, wie sich aus meinen Experimenten ergeben hat, 5—6 Monate dauern.

Entgegen den Folgerungen von Henriques und Hansen hatten Falta und Noeggerath gefunden, dass die Thiere zwar oft wochen-



lang im Gleichgewicht bleiben konnten, dass sie aber zum Schluss doch unter starkem Gewichtsverlust zu Grunde gingen. Ich stellte mir nun auch die Aufgabe, womöglich den Grund aufzufinden, warum die Ratten mit der künstlichen Nahrung nicht konnten am Leben erhalten werden.

Bekanntlich können z. B. Mäuse mit Milch monatelang ernährt werden, und befinden sich wohl dabei.

Fügt man dagegen alle organischen und unorganischen Bestandtheile der Milch zusammen, so kann man diese Thiere damit nicht am Leben erhalten, wie aus den Versuchen von Lunin (9) hervorgeht.

Lunin glaubt den Einwand, dass den Thieren die einförmige geschmacklose Nahrung widerstand und sie deshalb verhungerten, ablehnen zu müssen, da auch in den letzten Tagen die Thiere noch fressen, und fast stets Nahrungsreste im Darm gefunden werden.

Er vermuthete den Grund in dem Fehlen eines uns bis jetzt unbekannten lebenswichtigen Bestandtheiles der Milch, oder in einer Aenderung der gegenseitigen Beziehungen der Milchbestandtheile. Den Pflanzenphysiologen ist es schon lange gelungen, Pflanzen mit einem künstlichen Nahrungsgemisch zu ernähren.

Trotz des Misslingens der bisherigen diesbezüglichen Versuche am Thier hoffte ich doch, durch weitere und unter etwas anderen Gesichtspunkten vorgenommene Experimente die Erkenntniss dieses Problems zu fördern.

Was die Technik anbetrifft, so folgte ich im Allgemeinen den Angaben von Falta und Noeggerath, hauptsächlich auch, um ein möglichst ähnliches Vergleichsmaterial zu erlangen.

Als Versuchsthiere dienten mir ausschliesslich Ratten, meistens weisse ausgewachsene männliche Thiere. Bei den spätern Versuchen mussten aus Mangel an Material gelegentlich auch noch nicht ganz erwachsene gescheckte Thiere verwendet werden.

Einige wenige wurden in Blechkesseln gehalten, die meisten aber, selbstverständlich einzeln, in grossen weithalsigen Flaschen mit abgesprengtem Boden. Diese wurden mit dem Hals nach unten in einem Gestell aufgehängt, als Boden dieses Käfigs diente ein weitmaschiges, auf dem verjüngten Halstheil aufruhendes, verzinktes Drahtnetz. Der Hals darunter wurde durch ein engmaschiges Netz geschlossen, dort blieben Koth und eventuell durch das obere Netz durchgefallene Nahrungsreste liegen, während der Urin in eine darunter gestellte Schale abfloss.

Oben wurden die Gläser durch ein beschwertes Fliegennetz gedeckt, es ist das nicht unwichtig, da die Thiere sich sonst bald mit grosser Geschicklichkeit aufs Fliegenfangen verlegen. Futter und Wasser befanden sich in getrennten Schalen und wurden täglich erneuert, die Käfige überhaupt peinlichst sauber gehalten.

Der Reinlichkeit wegen, und um ganz sicher zu sein, dass die Thiere nichts anderes fressen konnten, wurde ganz davon abgesehen, ihnen irgend eine Unterlage zu geben, wie Holzwolle, Watte etc.; die durchschnittlich sehr lange Lebensdauer bewies auch, dass dies wohl kaum

einen Nachtheil mit sich brachte. Alle 8 Tage wurden die Thiere in einem Glascylinder gewogen.

Zu den Nahrungsgemischen wurden verwendet:

1. Eiweisskörper: Ovalbumin. puriss. pulv., Casein puriss. (v. Hammarsten), Albumin, Blutfibrin, Hämoglobin, alles von Merk bezogen, ferner Blutglobulin, das uns von den Höchster Farbwerken in liebenswürdiger Weise zur Verfügung gestellt worden war.
2. Fett: Durch Schmelzen gereinigtes amerikanisches Schweinefett.
3. Kohlehydrate: Amylum und reiner Traubenzucker (Merk).
4. Salze: Ich gebrauchte folgendes Salzgemisch nach Bunge (10):

Kal. carbon. . . .	17,6
Calc. phosph. . . .	28,6
Calc. carbon. . . .	10,0
Magn. chlor. . . .	3,8
Aquae ad	240,0

20 ccm dieser Schüttelmixtur enthielten demnach 5 g Salze.

Bei späteren Versuchen wurden dann noch verwendet: nucleinsaures Natrium (Boehringer), Cholesterin (Merk) und fein pulverisirtes Lecithin nach Bergell hergestellt.

Die Herstellung des Nahrungsgemisches erfolgte folgendermaassen: Zuerst wurden die pulverförmigen Substanzen in einer Reibschale gut durcheinander gemengt. Dazu kam dann die erforderliche Menge Wasser nebst der Salzmischung, zum Schluss wurde das Fett zugegeben und das Ganze durch tüchtiges Kneten zu einem Teig verarbeitet, der im Eisschrank zugedeckt aufbewahrt wurde.

Ich folgte also in diesen Beziehungen fast durchweg den Angaben von Falta und Noeggerath, nur hatten diese in der Salzmischung noch Milchsalze und Pferdeblutserumsalze, welche ich wegliess.

Allgemein kann gesagt werden, dass die Thiere reichlich und gern frassen, nur gegen das Lebensende hin pflegte die Fresslust stark abzunehmen, auch waren sie mit Ausnahme der letzten Wochen meist ganz munter und fühlten sich offenbar wohl.

Nach dem Tode wurden sie regelmässig secirt, Leber und Nieren und, wo es nöthig erschien, auch andere Organe wurden mikroskopisch untersucht.

Das Futter wurde sehr reichlich zugemessen, so dass immer noch etwas übrig blieb.

Während der ganzen Versuchsdauer wurde in jeder Serie die zugetheilte Nahrung bei je 2 Thieren regelmässig abgewogen und der Rest täglich zurückgewogen, so dass also für jeden Tag die aufgenommene Nahrungs- und Calorienmenge berechnet werden konnte.

Von vornherein schien mir eine derartige calorimetrische Controle für die Beurtheilung der Versuche von grösster Wichtigkeit zu sein.

Allerdings sei gleich zugegeben, dass die so gefundenen Werthe keinen Anspruch auf absolute Genauigkeit machen können.

Einmal schleppten die Thiere die Nahrungsbrocken im Käfig herum,

und verunreinigten sie mit Urin, dann trockneten die Reste in den 24 Stunden immer etwas ein, so dass also gewisse Fehler entstehen mussten.

Immerhin waren dieselben bei allen Thieren constant, so dass sie also für die allgemeine Beurtheilung wohl kaum in Betracht fallen.

I. Serie (Ovalbuminratten).

Wenden wir uns nun der Besprechung unserer Versuche zu. In in erster Linie wurde eine Serie durchgeführt mit einem Nahrungsgemisch, das wir als Ovalbuminkuchen bezeichnen wollen.

Dasselbe bestand aus:

Ovalbumin. puriss. . . .	120 g
Amylum	250 g
Traubenzucker	50 g
Fett	60 g
Salzmixtur	20 g (5 g Salze)
Wasser	100 g

Zur Berechnung des calorimetrischen Werthes wurde speciell für Eiweiss nicht der physiologische, sondern der totale Verbrennungswerth angenommen aus vergleichenden Gründen, die ich später erörtern werde. Die Angaben beziehen sich durchweg auf grosse Calorien. Als Durchschnittswerth wurde berechnet:

für 1 g Ovalbumin . . .	= 5,7 Cal.
„ 1 g Amylum	= 4,2 „
„ 1 g Traubenzucker . .	= 3,7 „
„ 1 g Schweinefett . . .	= 9,3 „

Es enthält also der ganze 600 g schwere Kuchen 2477 Calorien, 1 g also rund 4,13 Calorien. Mit diesem Nahrungsgemisch wurden 6 Ratten gefüttert, eine davon ertrug es schlecht, sie litt von Anfang an unter starken Diarrhoen und ging daran zu Grunde, ich habe sie deshalb bei der Beschreibung ausgelassen.

Auch die anderen 5 hatten anfangs etwas Durchfall, der aber unter kleinen Dosen Bismut bald verschwand, sie gewöhnten sich an die Nahrung und lebten lange Zeit im besten Wohlbefinden.

Einzeln aufgeführt war der Verlauf bei diesen 5 Thieren folgender:

No. I.

Anfangsgewicht	255 g.
Lebensdauer	21 Wochen.
Endgewicht	152 g.

Im Laufe der 15. Woche links Auftreten von Lichtscheu und etwas Secretion, in der 20. Woche auch rechts starker Katarrh, der in den letzten Lebenstagen beiderseits sehr stark war. Corneae intact.

Section und mikroskopische Untersuchung der inneren Organe ergaben ausser hochgradiger Abmagerung nichts Abnormes.

No. II.

Anfangsgewicht	217 g.
Lebensdauer	17 Wochen.
Endgewicht	141 g.



Im Laufe der 14. Woche zuerst links Conjunctivitis, die in der gleichen Woche auch auf dem rechten Auge sich entwickelte.

Sehr starke schleimige Secretion, zum Schluss auch eine oberflächliche hauchige Trübung beider Corneae, jedoch ohne eigentliches Geschwür.

No. III.

Anfangsgewicht . . . . 175 g.
Lebensdauer . . . . . 24 Wochen.
Endgewicht . . . . . 106 g.

Die ersten Anzeichen der Bindehautentzündung traten hier in der 21. Woche auf dem rechten Auge auf, bald wurde auch das linke ergriffen, und es bestand gegen das Ende ein doppelseitiger, sehr heftiger Katarrh, der links sogar zu einem kleinen Cornealgeschwür führte.

In den letzten Tagen etwas Blut im Urin, bei der Section fanden sich in der Lunge zahlreiche miliare Knötchen, Milz etwas vergrössert, im rechten Nierenbecken weissliche Massen, im Dünndarm blutig schleimiger Inhalt, die Innenwand der Blase bedeckt mit einem weissen Schorf.

Offenbar handelte es sich, wie auch die nähere Untersuchung ergab, um eine allgemeine Miliartuberculose.

No. IV.

Anfangsgewicht . . . . 247 g.
Lebensdauer . . . . . 23 Wochen.
Endgewicht . . . . . 174 g.

Zuerst in der 20. Woche links Auftreten von Conjunctivitis, sehr bald doppelseitiger sehr heftiger Katarrh, der links zu einem grossen perforirenden Hornhautgeschwür führte, auch rechts beginnendes Ulcus.

Da das Thier offenbar am Verenden war, so wurde es am Ende der 23. Woche getödtet. Innere Organe normal.

No. V.

Anfangsgewicht . . . . 285 g.
Lebensdauer . . . . . 24 Wochen.
Endgewicht . . . . . 140 g.

Das Thier wurde am Anfang der 19. Woche sehr struppig und marode, erstes Auftreten der Conjunctivitis gleich doppelseitig in der 23. Woche, rasch starker Katarrh mit oberflächlicher Trübung der Hornhäute in den nasalen Partien.

Section ohne Befund.

Ueberblicken wir kurz das Resultat dieser 5 Versuche, so muss in erster Linie die lange Lebensdauer der Thiere hervorgehoben werden, ein Beweis, dass die Zusammensetzung der Nahrung doch eine recht zweckmässige war.

Das erste Auftreten der mich in erster Linie interessirenden Augenkatarrhe erfolgte durchschnittlich 3—4 Wochen vor dem Lebensende, bei No. V sogar erst in der vorletzten Woche.

Das erste Symptom bestand in der Regel in Lichtscheu und Auftreten von etwas Secret im nasalen Lidwinkel. Dann wurden die Lider geröthet und die Absonderung meist so stark, dass die Augen kaum mehr geöffnet werden konnten.

In Folge dessen stellten sich z. Th. oberflächliche Trübungen der Cornea ein, in zwei Fällen sogar richtige Hornhautgeschwüre.

Da dieselben keine weiteren Besonderheiten darboten, so glaube ich eine genauere mikroskopische Beschreibung hierüber auslassen zu dürfen.

Ich habe öfter das Secret auf Agar und Gelatine abgeimpft, es wuchsen stets massenhaft Colonien von Staphylococcus pyogenes albus und einzelne von Staphylococcus pyogenes aureus, also Mikroorganismen, die wir normaler Weise schon im Bindehautsack vorfinden können.

Es sei nochmals betont, dass die Thiere ganz separat in geschlossenen Glasflaschen gehalten wurden, so dass also eine gegenseitige Infection ausgeschlossen war.

Bei der Section wurde regelmässig auf eine eventuelle Darmobstruction gefahndet, da ich auf Zugabe von die Peristaltik anregenden Stoffen verzichtet hatte; es wurde nichts Derartiges aufgefunden.

Leber, Milz und Nieren wurden durchweg mikroskopisch untersucht, es wurde aber nichts Abnormes gefunden, mit Ausnahme der rechten Niere von Ratte III, die offenbar in den letzten Lebenswochen eine Miliartuberculose bekam. Ohne diese zufällige Erkrankung hätte gerade dieses Thier wohl noch beträchtlich länger gelebt.

Ueber das Körpergewicht, das alle 8 Tage bestimmt wurde, giebt Curve 1 Aufschluss.

Wir ersehen daraus, dass mit Ausnahme von Ratte III am Anfang ein z. Th. recht starker Abfall erfolgte.

Die Erklärung ergiebt sich sehr leicht daraus, dass die Thiere, wie früher bemerkt, am Anfang fast durchweg an Durchfall und verringerter Fresslust litten, daher dieser steile Abfall.

Mit der Angewöhnung an die Nahrung erfolgte dann allgemein eine erhebliche Zunahme, späterhin eine ganz langsame, aber öfter durch einzelne Steigerungen unterbrochene Abnahme.

Mehrfach fällt die Curve gegen das Ende zu sehr steil ab.

Bei Ratte I und II ist die aufgenommene Calorienmenge für die ganze Versuchsdauer ausgerechnet worden, ihr Verhältniss zu dem Körpergewicht ist in Curve 2 dargestellt.

Zum besseren Verständniss sei bemerkt, dass in dieser sowie in den folgenden Tabellen über das Verhältniss von Gewicht und Calorienaufnahme das Körpergewicht durch eine ausgezogene und die Calorienmenge durch eine punktirte Linie in gleicher Dicke dargestellt ist.

Links befindet sich die Scala für das Gewicht und rechts für die Calorien pro Woche und Tag.

Die Curve bedarf keiner langen Erläuterung, sie giebt sehr deutlich wieder, wie entsprechend den grossen Schwankungen der Caloriencurven auch die Körpergewichtscurven auf und abgehen, jedoch mit weniger grossen Ausschlägen.

Es sei hier auch darauf hingewiesen, wie gross die Calorienmenge ist, welche die Thiere bei guter Fresslust aufnehmen.

In den ersten 12—13 Wochen waren es mit einer kurzdauernden



Ausnahme 50—70 Calorien pro Tag, sogar in der letzten Woche noch 30 und 38 Calorien.

Erinnern wir uns daran, dass der Mensch täglich pro 1 kg Körpergewicht rund 35 Calorien braucht, während z. B. die ca. 250 g schwere Ratte I in den ersten 15 Wochen täglich durchschnittlich mindestens 60 Calorien, also pro 1 kg Körpergewicht 240 Calorien aufnahm, so ersieht man daraus, wie enorm gesteigert das Calorienbedürfniss dieser kleinen Thiere gegenüber demjenigen des Menschen ist.

Aehnliche Zahlen finden wir bei Rubner (11), indem er für Mäuse bei 121,3 g Anfangsgewicht 25,7 Calorien, also pro 1 kg und 24 Stunden 212 Calorien Nahrungsbedarf nachwies.

Es geht daraus hervor, dass diese Thiere selbst bei scheinbar noch reichlicher Nahrungsaufnahme doch schon unterernährt sein können, ein Factor, den man bei der Beurtheilung dieser Versuche sehr im Auge behalten muss.

II. Serie (Caseinratten).

Die zweite Versuchsreihe wurde mit einem Kuchen ausgeführt, der an festen Bestandtheilen gleich zusammengesetzt war wie der Ovalbuminkuchen, nur wurde statt Ovalbumin Casein. puriss. genommen.

Er enthält demnach:

Casein. puriss. . . .	120 g
Amylum	250 g
Traubenzucker. . .	50 g
Schweinefett . . .	60 g
Salzmixtur	20 g
Wasser	300 g

Berechnen wir für 1 g Casein als Werth 5,8 Calorien, so enthielt 1 g dieser Nahrung = rund 3,1 Calorien.

Damit wurde eine Serie von 5 Ratten gefüttert unter im Uebrigen gleichen Versuchsbedingungen wie bei der ersten Reihe.

Der Verlauf gestaltete sich wie folgt:

No. I.

Anfangsgewicht	165 g.
Lebensdauer	6 Wochen.
Endgewicht	81 g.

Im Laufe der 5. Woche zuerst links dann rasch beiderseits starker Augenkatarrh. Innere Organe normal.

No. II.

Anfangsgewicht	243 g.
Lebensdauer	6 Wochen.
Endgewicht	114 g.

Auch hier in der 5. Woche zuerst einseitige dann doppelseitige heftige Conjunctivitis. Section ohne Befund.

No. III.

Anfangsgewicht	254 g.
Lebensdauer	$6^1/_2$ Wochen.
Endgewicht	125 g.

Am Anfang der 5. Woche auch bei diesem Thier doppelseitiger heftiger Katarrh. Section ohne Befund.

No. IV.

Anfangsgewicht . . . . 206 g.
Lebensdauer . . . . . 18 Wochen.
Endgewicht . . . . . 101 g.

Zum ersten Male zeigt sich hier in der 5. Woche etwas Katarrh, der aber zeitweise wieder ganz verschwand. Erst in der 16. Woche links starke eitrige Conjunctivitis, das rechte Auge blieb bis zum Tode gesund.

Section ohne Befund.

No. V.

Anfangsgewicht . . . . 241 g.
Lebensdauer . . . . . 10 Wochen.
Endgewicht . . . . . 116 g.

Der erste leichte Katarrh trat doppelseitig in der 5. Woche auf, links blieb er aber sehr gering bis zur letzten Woche, wo sich doppelseitig heftige Conjunctivitis entwickelte.

Bei der Section ergaben sich einzelne Dünndarmschlingen etwas dilatirt und mit breiigem Koth gefüllt, geformte Kothballen im Rectum, sonst nihil.

Die Körpergewichtscurven dieser 5 Thiere sind in Curve 3 wiedergegeben.

Es zeigt sich hier ein auffallender Unterschied gegenüber den Ovalbuminratten, indem von der ersten oder spätestens von der zweiten Woche an ein steiler Abfall vorhanden ist; die gesammte Lebensdauer wird dadurch viel kürzer.

Es starben 3 dieser Thiere schon nach 6 Wochen, während eins 11 und nur eins 18 Wochen lebte.

Das letztere hatte auch mehrere Wochen lang stark abgenommen, zeigte dann aber von der 10. Woche an wieder eine auffällige Steigerung des Körpergewichtes, der es seine längere Lebensdauer verdankte.

Es liegt sehr nahe, aus der verschiedenen Lebensdauer der beiden Serien den Schluss zu ziehen, dass Casein gegenüber Ovalbumin minderwerthig sei, denn auch hier frassen alle Thiere bis zum Schluss.

Auch Falta und Noeggerath hatten ganz ähnliche Differenzen erhalten und daraus den Schluss abgeleitet, dass die ceteris paribus verfütterten Eiweisskörper sich biologisch nicht gleich verhalten.

Betrachten wir aber in Curve 4 die Caloriencurven, so ergiebt sich eine ganz andere Erklärung.

Sie zeigt zur Evidenz, wie der gewaltige Abfall der Gewichtscurven bedingt ist durch einen ebenso steilen Abfall der Caloriencurven. Vergleichen wir z. B. die Calorienaufnahme der ungefähr gleich schweren Ovalbuminratte I und Caseinratte II an Hand einer kleinen Tabelle.

Calorienaufnahme von Ovalbuminratte I und Caseinratte II.

Woche	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
Ovalb.-Ratte I	419	277	401	493	448	434	392	401	493	491	473	470	529	493	460	430	421	382	379	258	202	—	—	—
Casein-Ratte II	389	313	267	270	251	205	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—



Man ersicht daraus, dass die Caseinratte von der dritten Woche an an Calorien nicht viel mehr als die Hälfte aufgenommen hat gegenüber der Ovalbuminratte.

Leider wurde bei der länger am Leben gebliebenen Caseinratte IV keine regelmässige Bestimmung der Nahrung vorgenommen, immerhin betrug bei ihr in der 9. Woche die Calorienaufnahme noch 285 Cal., bei No. V in derselben Woche = 248 Cal., also auch Werthe, die bedeutend unter derjenigen der Ovalbuminratte stehen.

Wenn schon der Caseinkuchen mehr Wasser enthielt als der Ovalbuminkuchen, und also in gleicher Menge weniger Nährwerth repräsentirte, so dürfte doch der Grund für die grosse Differenz in der Lebensdauer einfach darin liegen, dass er den Thieren weniger gut mundete, und dieselben also von Anfang an damit unterernährt waren.

Man ersicht daraus, wie wichtig derartige calorimetrische Bestimmungen bei solchen Fütterungsversuchen sind, und wie leicht man ohne sie zu ganz falschen Schlüssen kommen kann.

Bei allen Caseinratten trat regelmässig eine starke Conjunctivitis auf, in höherem Grade allerdings immer erst zu Beginn der letzten Lebenswoche, sie war also direct ein prämortales Zeichen.

Die bacteriologische Untersuchung des Secretes ergab auch hier vorzugsweise Staphylococcus pyogenes albus, seltener aureus.

Mikroskopisch wurde nirgends in den inneren Organen etwas Pathologisches entdeckt. Auch hier fehlten mit einer Ausnahme Kothstauungen, die man eventuell als Todesursache hätte ansehen können.

III. Serie (Universalratten).

Die dritte Versuchsreihe wurde durchgeführt mit einem complicirteren Nahrungsgemisch, das wir als Universalkuchen bezeichnen wollen.

Derselbe enthielt ausser Eiweiss, Fett und Kohlehydraten noch verschiedene andere Stoffe, welche wir als lebenswichtig betrachten können.

Leider konnte ich nicht für alle hierzu verwendeten Zuthaten genaue calorimetrische Angaben finden, ich setzte für Globulin, Hämoglobin und Albumin 5,9 Cal. an, für Fibrin = 5,6 Cal. Ueber den Abbau von Lecithin und Cholesterin im Organismus wissen wir bekanntlich recht wenig, ich berechnete für beide den Werth des Fettes, also 9,3 Cal., bei der geringen verwendeten Menge fällt auf alle Fälle der Fehler nicht in Betracht.

Von nucleinsaurem Natron machte ich 2 eigene Bestimmungen und fand dafür = 2,8 Cal. Diese sowie die später angeführten calorimetrischen Bestimmungen wurden mit der Berthelot'schen Bombe ausgeführt, und zwar jeweilen von einer zu bestimmenden Substanz mindestens 2 Verbrennungen.

Die genauere Zusammensetzung des Kuchens war folgende:



Ovalbumin	30 g	Cholesterin . . .	2,5 g
Casein. puriss. . . .	30 g	Lecithin	3,0 g
Blutglobulin . . .	10 g	Schweinefett . . .	60 g
Blutalbumin . . .	20 g	Amylum	250 g
Blutfibrin	20 g	Traubenzucker . .	50 g
Hämoglobin	10 g	Salzmixtur . . .	20 g
Nucleinsaures Natr. .	10 g	Wasser	225 g.

Unter Zugrundelegung der oben erwähnten calorimetrischen Zahlen würde demnach 1 g dieses Kuchens rund 3,5 Calorien enthalten. Besonders anfangs wurde dieser Kuchen von den Thieren sehr gerne und in enormen Quantitäten gefressen.

Bei den zuerst gestorbenen Ratten No. VI und III wurden bei der Section Veränderungen der Nieren gefunden, die ich auf Einwirkung des nucleinsauren Natrons bezog.

Ich verwendete deshalb von dieser Substanz von der 10. Woche an nur noch die Hälfte des früheren Quantums.

Der Verlauf der einzelnen Fälle war wie folgt:

No. I.

Anfangsgewicht . . . . 237 g.
Lebensdauer . . . . . 16 Wochen.
Endgewicht . . . . . 160 g.

Zeitweise etwas Eczem am Hals, im rechten Auge vorübergehend etwas Secret, gegen das Ende zu Augen ganz klar.

Section ohne Befund.

No. II.

Anfangsgewicht . . . . 228 g.
Lebensdauer . . . . . 13 Wochen.
Endgewicht . . . . . 125 g.

Augen stets ganz klar; Section ohne Befund.

No. III.

Anfangsgewicht . . . . 245 g.
Lebensdauer . . . . . $9^1/_2$ Wochen.
Endgewicht . . . . . 152 g.

Das Thier sah bereits nach einigen Wochen sehr struppig aus, am Hals und Bauch Eczem, zeitweise, besonders gegen das Ende zu leichte Conjunctivitis mit geringer Secretion.

Sectionsbefund: Herz gross, schlaff, Leber makroskopisch normal, linke Niere enorm gross, hat mehr als das doppelte Volumen einer normalen, Oberfläche etwas höckrig, Durchschnittsfläche schwarzroth. Rechte Niere ebenfalls stark vergrössert und von etwas unebener Oberfläche.

Milz desgleichen vergrössert, sonst keine weiteren Abnormitäten.

Mikroskopischer Befund: Siehe später!

No. IV.

Anfangsgewicht . . . . 218 g.
Lebensdauer . . . . . 13 Wochen.
Endgewicht . . . . . 109 g.



Am Hals zeitweise etwas Eczem, im rechten Auge vorübergehend Spur Secret, sonst und besonders gegen das Ende zu keine Conjunctivitis.

Section ohne Befund.

No. V.

Anfangsgewicht	217 g.
Lebensdauer	15 Wochen.
Endgewicht	145 g.

Augen stets klar, am Halse etwas Eczem.

Section ohne Befund.

No. VI.

Anfangsgewicht	168 g.
Lebensdauer	6 Wochen.
Endgewicht	109 g.

Augen stets gesund; bei der Section findet sich bei beiden Nieren eine etwas höckrige Oberfläche, Milz normal.

Die Körpergewichtscurven dieser 6 Thiere sind in Curve 5 aufgezeichnet.

Es ist entschieden auffällig, dass trotz dieser complicirten Zusammensetzung der Nahrung die Ratten nicht nur nicht am Leben erhalten werden konnten, sondern durchschnittlich sogar weniger lang lebten als z. B. die Ovalbuminratten. Allerdings ist wenigstens bei zwei davon, bei No. III und VI, die Ursache für die kurze Lebensdauer vorwiegend in den Nierenveränderungen zu suchen, bei den übrigen konnten zwar keine Veränderungen mehr nachgewiesen werden, doch ist es nicht unmöglich, dass auch bei ihnen die Nucleinsäure schädigend und lebensverkürzend eingewirkt hat.

Anfangs frassen die Thiere enorme Quantitäten, was auch daran ersichtlich ist, dass das Körpergewicht mit einer Ausnahme am Anfang gleich blieb oder sogar anstieg.

In Curve 6 finden sich Gewichts- und Caloriencurven von Ratte I und II.

Auch an dieser Curve ist sehr leicht ersichtlich, wie der starke Gewichtsabfall von der 3. Woche an offenbar bedingt ist durch den gewaltigen Abfall der beiden Caloriencurven.

Auffällig an dieser Serie war das fast regelmässige Auftreten von eczematösen Stellen, besonders am Hals; ob dies Zufall war, oder mit der Nahrung irgend welchen Zusammenhang hatte, wage ich nicht zu entscheiden.

Augenkatarrhe blieben mit Ausnahme von No. III ganz weg, höchstens wurde ganz vorübergehend eine Spur Secret notirt, und auch bei Ratte III erreichte die Conjunctivitis lange nicht den Grad, wie es bei den früheren Versuchen die Regel gewesen war.

Wenden wir uns nun nochmals den Nierenveränderungen zu, die ich bei No. VI und ganz besonders bei No. III gefunden hatte, und die ich glaube auf das nucleinsaure Natron zurückführen zu müssen.

Nach den Versuchen von Schittenhelm und Bendix (12) wissen wir, dass intravenöse Verabreichung von Nucleinsäure bei Kaninchen zu schweren Nierenveränderungen führt.



Sie fanden bei ihren Versuchen schwere hämorrhagische Nephritis, zahlreiche Cylinder aus Blutkörperchen und solche hyalinen Charakters, wahrscheinlich aus Nucleinsänre bestehend. Ferner bestanden Ablagerungen in den Harncanälchen, z. Th. in Form von Sphärolithen, z. Th. als harnsäureähnliche Gebilde.

Aus meinen Versuchen scheint hervorzugehen, dass auch bei Darreichung per os kleine Dosen von Nucleinsäure bei langdauernden Versuchen im Stande sind, schwere Nierenveränderungen hervorzurufen.

Bei der zuerst verendeten Ratte VI waren die Veränderungen noch sehr wenig ausgesprochen, die Nierenoberfläche war etwas uneben, es fanden sich ganz spärliche hyaline Cylinder, aber sonst noch keine sicheren Zeichen von Entzündung. Gewaltige Veränderungen bestanden dagegen bei den stark vergrösserten Nieren von Ratte III.

Die Vascularisation war sehr stark vermehrt, das ganze Organ geradezu vollgepfropft mit grossen hyalinen Cylindern.

Das Epithel der Glomeruli war abgeplattet, aber sonst nicht verändert, dagegen zeigte das Epithel der Tubuli contorti stellenweise Nekrosen.

Im Stroma einzelne Hämorrhagien, sonst ausser mächtiger Hyperämie nichts Abnormes.

In der Leber fanden sich im Centrum der Acini grobe fettige Degenerationen, weiterhin auffällige Ungleichheiten in der Grösse der Kerne der Leberzellen, sonst aber keine weiteren Veränderungen.

Milz geschwellt, mikroskopisch aber ohne Besonderheiten.

Herrn Prof. Hedinger, der die Liebenswürdigkeit hatte, die Präparate durchzusehen, sei auch an dieser Stelle der herzlichste Dank ausgesprochen.

Wie schon erwähnt, wurde nach diesem Befund die Quantität des nucleinsauren Natrons auf die Hälfte reducirt; die Thatsache, dass die 4 anderen Thiere keine pathologischen Veränderungen mehr aufweisen, dürfte auch dafür sprechen, dass die Nucleinsäure die Ursache gewesen war.

Ueberblicken wir einmal kurz das Resultat dieser 3 Versuchsreihen.

Alle Thiere waren am Ende stark abgemagert, in einzelnen Fällen war sogar ein Gewichtsverlust von über 50 pCt. zu constatiren, während man sonst als Grenze für die Lebensmöglichkeit 40 – 45 pCt., nach Luigi Luciani (13) im äussersten Falle 48—49 pCt. annimmt.

Alle frassen bis zum Tode, höchstens mit Ausnahme des letzten oder auch vorletzten Lebenstages, im Magen fanden sich oft noch Nahrungsreste, im Darme stets Koth.

Was das Auftreten der mich in erster Linie interessirenden Conjunctivitis anbetrifft, so können die Beobachtungen Falta's auch mit meinen grösseren Versuchsreihen nur gestützt werden, Ovalbumin- und Caseinratten bekamen ausnahmslos heftige Katarrhe, die Universalratten nur ausnahmsweise und in ganz leichtem Grade.

Obschon nun alle Thiere genau unter den gleichen Versuchsbedingungen lebten, so können doch verschiedene Einwände gemacht werden.



Einmal liesse sich sagen, dass der Aufenthalt in dem ungewohnten Tageslicht die Ursache war. Um diesen Einwand zu entkräften, habe ich lange Zeit bei einzelnen Thieren den Käfig mit Tüchern verhängt, jedoch entwickelte sich bei diesen der Katarrh genau in gleicher Weise wie bei den im vollen Lichte lebenden.

Weiterhin muss mit Recht besonders darauf hingewiesen werden, dass die Katarrhe wenigstens in stärkerem Grade immer erst gegen das Lebensende zu auftraten, also zu einem Zeitpunkte, wo die Resistenzfähigkeit des Körpers ohnehin vermindert und dadurch die Disposition für eine zufällige Infection schon vorhanden war.

Diese Erklärung ist entschieden sehr plausibel, das fast völlige Ausbleiben des Katarrhs bei den 6 Universalratten könnte immerhin noch ein Zufall gewesen sein.

Dem gegenüber darf hervorgehoben werden, dass wir nicht gewohnt sind, selbst bei schweren kachektischen Zuständen derartige Conjunctivitiden anzutreffen. Die Annahme ist also doch wohl berechtigt, dass da neben dem Marasmus noch irgend eine andere Ursache, irgend eine durch die Ernährung bedingte Schädlichkeit mitspielen dürfte.

An Hand der folgenden Versuche soll diese Frage noch weiter erörtert werden.

Auch über andere Fragen sollten weitere Experimente noch Klarheit bringen.

Warum gingen die Thiere überhaupt alle zu Grunde? Trug ungenügende Calorienaufnahme die Schuld daran, oder resorbirte der Darm die einförmige Nahrung nicht mehr genügend, oder fehlte in dem Nahrungsgemisch irgend etwas, wodurch trotz genügender Resorption die Fortdauer des Lebens unmöglich wurde, oder waren es alle 3 Gründe zusammen?

Diese Fragen bedingten die Fortführung der Versuche unter folgenden Gesichtspunkten.

Einmal musste überhaupt die Calorienmenge festgestellt werden, die ein solches Thier bei natürlicher Ernährung braucht, um am Leben zu bleiben, und um sein Normalgewicht beizubehalten. Zweitens musste festgestellt werden, ob Ratten, die man bei natürlicher Nahrung an Unterernährung zu Grunde gehen lässt, Conjunctivitis bekommen oder nicht.

Drittens musste durch calorimetrische Bestimmungen des Kothes festgestellt werden, ob die Ausnützung der künstlichen Nahrung zu allen Zeiten die gleiche war oder nicht.

Gelang es, diese drei Fragen zu beantworten, so war damit für das Verständniss der erhaltenen Resultate schon viel gewonnen.

Ueber die Mehrzahl dieser Versuche werde ich mehr summarisch berichten, da die Mittheilung aller Details ohne Belang wäre.

In erster Linie fütterte ich 4 Ratten mit Milchpulver, und wollte damit das zum Leben nothwendige Calorienminimum feststellen.

Ich weiss nicht, aus welchen Gründen die Thiere diese Nahrung schlecht ertrugen, sie bekamen alle Diarrhoe und gingen nach 3—4 Wochen zu Grunde. Nicht viel bessere Resultate erhielt ich mit Fleischfütterung.



Es kam hierbei möglichst fettfreies Pferdefleisch zur Verwendung, das im Eisschrank aufbewahrt wurde.

Möglicherweise veränderte sich aus letzterem Grunde das Fleisch in den Käfigen sehr rasch (diese Versuche wurden im Sommer vorgenommen) und bildete aus dieser Ursache ein ungeeignetes Nahrungsmittel, jedenfalls gingen von 5 Ratten 4 in 2–3 Wochen zu Grunde, und nur eine konnte längere Zeit am Leben erhalten werden. Dieselbe hatte ein Anfangsgewicht von 192 g, sie konnte mit einer täglichen Fleischration von 20 g 15 Wochen lang erhalten werden, ihr Gewicht schwankte in den letzten Wochen zwischen 140 und 150 g.

Von der 16. Woche an setzte ich die Tagesration auf 18 g herunter, daraufhin ging das Thier unter raschem Gewichtsabfall nach 14 Tagen zu Grunde.

Da nun nach einer calorimetrischen Bestimmung von Herrn Privatdocent Dr. Stähelin 100 g dieses Fleisches 150 Calorien enthielten, so würden also für dieses Thier ca. 30 Calorien täglich das Existenzminimum gebildet haben. Dieser einzig gelungene Versuch konnte natürlich nicht maassgebend sein, und so sah ich mich zu weiteren Experimenten veranlasst.

Von 4 mit Hundekuchen gefütterten Thieren gingen 3 nach 3 bis 4 Wochen zu Grunde, wie die Section ergab, höchst wahrscheinlich an Verstopfung, nur eins lebte 7 Wochen lang, leider war es mir wegen längerer Abwesenheit unmöglich gewesen, gerade dieses Thier genauer zu controlliren.

Bei Fütterung mit Milch gingen 4 Ratten ebenfalls an Verstopfung nach 3—4 Wochen zu Grunde, Zusatz von etwas Magnesiumsalzen zur Beförderung der Peristaltik erwies sich als nutzlos. Wohl hätte Zuführung von Cellulose die Obstipation verhindert, doch hätte sich dann die Calorienaufnahme nicht mehr berechnen lassen, da Cellulose unzweifelhaft auch zum Theil ausgenützt wird. Etwas mehr Glück hatte ich mit Reisfütterung, indem ich, einem freundlichen Rath von Herrn Dr. Falta folgend, zur Beförderung der Peristaltik Hornspähne beifügte, die absolut unverdaulich sind.

Als calorimetrischen Werth des Reises fand ich für 1 g = 3,418 Calorien.

Von diesen Reisratten blieb die erste, die ein Anfangsgewicht von 176 g hatte, mit 15 g Reis pro die völlig im Gleichgewicht, mit 12 g erfolgte eine leichte Abnahme, mit 10 g sank das Gewicht stärker und blieb 4 Wochen lang zwischen 142 und 150 g, eine weitere successive Verringerung der Nahrungszufuhr bis auf 7 g pro die führte nach weiteren 14 Tagen den Tod herbei. Versuchsdauer $10^1/_2$ Wochen.

Dieses Thier blieb also mit 12—13 g Reis = 47—51 Calorien im Gleichgewicht, 10 g Reis = 39 Calorien waren entschieden das Minimum zur dauernden Erhaltung seines Lebens.

Bei einer zweiten Reisratte kam ich ebenfalls ziemlich genau zu dem gleichen Resultat.

Weiterhin machte ich mehrere Fütterungsversuche mit gepulvertem Grahambrot.

Allerdings starben auch von diesen mehrere Thiere frühzeitig an



Verstopfung, doch gelang es, wenigstens 3 davon bei steigender Unterernährung über 6 Wochen am Leben zu erhalten.

Den calorimetrischen Werth von 1 g getrockneten Grahambrotes bestimmte ich auf 3,968 Calorien. Mit diesem Futter blieb z. B. eine 168 g schwere Ratte mit 10 g = 40 Calorien pro die wochenlang ganz wenig unter ihrem Anfangsgewicht, eine weitere Reduction auf 9 und später auf 8 g hatte starkes Sinken des Körpergewichtes bis auf 125 g zur Folge, wo es mit dieser Nahrungsmenge wochenlang stehen blieb. Die 2 andern Grahambrotthiere gebrauchten bei einem Körpergewicht von 145 und 168 g ebenfalls 36 und 40 Calorien zur Erhaltung ihres status quo, also ganz ähnliche Werthe. Wir finden also bei Reisfütterung zur Erhaltung des Gleichgewichts einen Calorienbedarf von ca. 270 Calorien pro die und 1 kg Körpergewicht, bei Grahambrot ca. 240 Calorien.

Wir können daraus entnehmen, dass die durchschnittlich 200—250 g schweren Thiere unserer ersten Versuchsserien zur Erhaltung ihres Gleichgewichts doch ungefähr einen täglichen Calorienbedarf von wenigstens 50—60 Calorien haben mussten. Ich bin mir allerdings wohl bewusst, dass diese Berechnungen und Vergleiche nur einen ganz approximativen Werth haben.

Für ganz genaue Bestimmungen des Calorienbedarfes müssten die Thiere unter gleicher Temperatur gehalten werden, was hier nicht geschah.

Ferner ist besonders die Ausnützung der verschiedenen Eiweissarten eine ganz verschiedene.

Nach einer in Bunge's Lehrbuch der Physiologie II. Bd. S. 87 u. 88 zusammengestellten Tabelle ist z. B. die Menge des unresorbirten Eiweisses in Procenten des aufgenommenen

bei	Rindfleisch . . .	2,5	pCt.
„	Weizenbrot . . .	19,9	„
„	Schwarzbrot . . .	32	„
„	Reis	20,4	„

Es sind das sehr beträchtliche Unterschiede, die natürlich bei den verschiedenartigen Eiweisstoffen, die zur Verwendung kamen, allzu weitgehende calorimetrische Vergleiche nicht zulassen.

Die überaus gute Ausnützung des Fleischeiweisses erklärt uns auch, warum die Fleischratte mit einer geringeren Calorienzufuhr auskam.

Immerhin scheinen diese Berechnungen doch annähernd richtig zu sein, wenn wir die Caloriencurven der 3 Anfangsserien daraufhin ansehen.

Aus vergleichenden Gründen hatte ich überall nicht den physiologischen sondern den totalen Verbrennungwerth des Eiweisses berechnet, so dass die gefundenen Werthe viel besser einander gegenübergestellt werden können.

Die beiden Ovalbuminratten nahmen sehr lange dieses postulirte Minimum von 50—60 Calorien auf, und blieben deshalb auch längere Zeit wenigstens annähernd im Gleichgewicht, die Caseinratten gelangten schon in der zweiten Woche unter diese Zahl, daher auch ihr rascherer Abfall.

Auch die Universalratten waren schon von der dritten Woche an unterernährt, und gingen deshalb auch unerwartet früh zu Grunde. Die Todesursache war also in erster Linie in der ungenügenden



Nahrungsaufnahme zu suchen, wenn die Thiere auch Anfangs gern frassen, so wurden sie doch früher oder später der einförmigen Kost überdrüssig, und verhungerten geradezu am gefüllten Futtertroge.

Diese Thatsache und weiterhin der grosse Calorienbedarf dieser kleinen Thiere sind zwei Factoren, die bei derartigen experimentellen Versuchen für die Beurtheilung des ganzen Verlaufes von ausschlaggebender Bedeutung sind, sie sind aber, wie mir scheint, bei allen früheren derartigen Versuchen viel zu sehr ausser Acht gelassen worden. Ob es gelingt, den Appetit der Thiere durch Zugabe von Gewürzen, Fleischextract etc. dauernd rege zu erhalten, das ist eine Frage, der ich experimentell noch nicht näher getreten bin.

Jedenfalls wären weitere derartige Versuche sehr interessant, denn erst, wenn es gelingen würde, den Thieren auch wirklich ihren täglichen Calorienbedarf dauernd beizubringen, dann könnte die Frage endgültig entschieden wurden, ob das Leben mit derartigen künstlichen Stoffen nicht doch erhalten werden kann.

Die lange Lebensdauer speciell der Ovalbuminratten lässt diese Möglichkeit jedenfalls nicht als ausgeschlossen erscheinen.

Solange aber die Thiere bei solchen Versuchen offenbar in erster Linie aus Appetitmangel und Unterernährung eingehen, so lange sind alle Speculationen darüber überflüssig, ob und was für lebenswichtige Stoffe in der Nahrung noch gefehlt hätten.

Kehren wir noch einmal zur Frage über die Genese der beobachteten Conjunctivitis zurück.

Wie aus den vorherigen Angaben hervorgeht, habe ich über 20 Ratten mit Fleisch, Milchpulver, Milch, Hundekuchen, Reis und Grahambrot gefüttert.

Der grössere Theil daran starb an Complicationen, die übrigen liess ich absichtlich an Unterernährung zu Grunde gehen.

Alle ohne Ausnahme zeigten bei ihrem Lebensende eine starke Abmagerung, also einen Zustand von allgemeiner Körperschwäche, den man als Hauptgrund für die beobachteten Katarrhe ansehen könnte.

Nun beobachtete ich aber unter dieser grossen Zahl von Versuchsthieren nur einmal einen Conjunctivalkatarrh von mässiger Stärke, nämlich bei einer Reisratte, also bei einer Nahrung, der man auch vielleicht den Vorwurf allzu grosser Einfachheit machen muss.

Bei allen anderen Thieren fehlte auch im letzten Stadium jede Spur einer Secretion von Seiten der Conjunctiva.

Angesichts dieser Thatsache scheint mir doch die Vermuthung berechtigt zu sein, dass es nicht nur die prämortale Resistenzlosigkeit war, welche die Thiere zu derartigen Katarrhen prädisponirte, sondern, dass wir eine weitere Ursache in der Art der Nahrung suchen müssen, vielleicht in dem Fehlen eines ganz bestimmten wichtigen Körpers. Ob dies der Fall ist, und welches eventuell dieser Körper sein könnte, das ist freilich eine Frage, die nach meinen Versuchen noch nicht entschieden

werden kann, und zu deren Lösung es noch sehr zahlreicher und mühevoller Experimente bedürfen wird.

Von diesem Gesichtspunkt aus ist es von ganz besonderem Interesse, dass die Ratten, welche mit dem Universalkuchen gefüttert worden waren, keine Conjunctivitis bekamen.

Wie Herr Schlachthausverwalter Dr. Siegmund mir in freundlicher Weise mittheilte, kann man auch bei Pferden und Hunden nach schlechter oder ungenügender Ernährung Conjunctivitiden beobachten; ob und inwiefern dieselben allerdings endogenen Ursprungs sind, das lässt sich nicht mit Sicherheit entscheiden.

Die bei mehreren Ovalbuminratten aufgetretenen Hornhautgeschwüre boten keine Besonderheiten. Die Secretion war oft so hochgradig, dass die Lider fast ganz zugeklebt blieben, es bildeten sich so zuerst oberflächliche Macerationsdefecte, und bald darauf eigentliche Geschwüre. Dass bei den Caseinratten Geschwüre nicht vorkamen, mag wohl daher kommen, weil bei ihnen die Conjunctivitis in Folge des rascher eintretenden Todes nie so lange dauerte und sie deshalb auch weniger leicht zu Hornhautcomplicationen führen konnte.

Ich hatte mir auch noch die Aufgabe gestellt zu untersuchen, ob die Ausnützung der künstlichen Nahrung im Darm zu den verschiedenen Lebensperioden auch wirklich gleichmässig erfolgte.

Ich fütterte deshalb 2 Ratten mit dem Caseinkuchen, und bestimmte von jeder Woche den calorimetrischen Werth des Kothes. Die bei dem ersten dieser Thiere gefundenen Werthe finden sich in folgender Tabelle wiedergegeben:

Woche	Körpergewicht am Anfang der Woche	Calorien im Futter	Calorien im Koth	Procente der im Koth gefundenen Calorien
I.	136 g	316	7,124	2,25 pCt.
II.	137 g	277	2,903	1,05 „
III.	132 g	301	5,081	1,68 „
IV. — 2 Tage	117 g	203	4,335	2,13 „

Endgewicht = 100 g.

Leider ist das Ergebniss dadurch etwas gestört, dass in der ersten Woche sehr reichliche, etwas diarrhoische, und in der zweiten Woche nur sehr spärliche Kothentleerungen erfolgten.

Die anfängliche leichte Diarrhoe mag den Grund bilden, warum in der ersten Woche die grösste Calorienmenge im Koth gefunden wurde.

Während der 3 folgenden Wochen zeigt sich ein successives Ansteigen des Caloriengehaltes der Fäces, in der zweiten Woche fanden sich 1,05 pCt. der aufgenommenen Calorien im Kothe wieder, in der vierten Woche dagegen 2,13 pCt., also das Doppelte.

Auch der zweite Versuch ergab ein Ansteigen der Calorienmenge im Koth, leider aber konnte ich wegen eines Fehlers bei den Bestimmungen kein durchweg genaues Resultat erhalten.

Ich wollte deshalb auf den einen ausserdem durch die unregel-



mässige Kothentleerung gestörten Versuch nicht abstellen, sondern machte noch eine weitere Bestimmung.

Hierbei traf ich ganz besondere Vorsichtsmaassregeln, um möglichst genaue Werthe zu erhalten und alle Fehlerquellen thunlichst zu vermeiden.

Die Nahrung wurde in Form eines dünnen Breies gereicht, um ein Zerbröckeln und Verschleppen derselben zu verhindern; ferner nahm ich die doppelte Quantität Salze, um eine möglichst gleichmässige Kothentleerung zu erzielen.

Wenn trotzdem der hier auch bestimmte N-Gehalt des Harns nicht als zuverlässig bezeichnet werden muss, so liegt eben der Grund darin, dass auch bei der grössten Vorsicht ein Vermengen des Urins mit Futterresten nicht ganz auszuschliessen war.

Im Uebrigen verlief dieser Versuch sehr gut und ohne die geringste Störung, die Lebensdauer des Thieres betrug 4 Wochen — 2 Tage.

Die einzelnen gefundenen Zahlen finden sich in folgender Tabelle vereinigt:

Woche	Körpergewicht am Anfang der Woche	Calorien im Futter	Calorien im Koth	Procente der im Koth gefundenen Calorien	N. im Harn
I.	179 g	407,7	6,888	1,64 pCt.	1,85 g
II.	181 g	299,7	5,551	1,85 „	2,2 g
III.	168 g	216	4,457	2,06 „	0,872 g
IV. — 2 Tage	139 g	135	3,722	2,76 „	1,361 g

Endgewicht = 110 g.

Diese Tabelle ergiebt ein sehr klares und instructives Bild.

Erstens ersehen wir daraus, dass dieses Thier in der ersten Woche täglich durchschnittlich 58 Calorien aufgenommen hatte, eine Menge, die bei diesem Körpergewicht nach unseren früheren Berechnungen zur Erhaltung des Gleichgewichts reichlich genügen musste, wir finden denn auch sogar einen kleinen Gewichtsansatz.

In der zweiten Woche sank die Aufnahme auf 43 Calorien, dies genügte bereits nicht mehr ganz, es trat eine leichte Abnahme ein, die in den folgenden Wochen rapid zunahm.

Auf die Stickstoffbestimmung des Urins möchte ich, wie schon betont, nicht allzu viel Gewicht legen, da Fehlerquellen nicht auszuschliessen waren, es scheint die N-Ausscheidung in den letzten fünf Tagen angestiegen zu sein, offenbar war dies der Zeitpunkt, wo das Körperfett aufgezehrt war, und eine stärkere Einschmelzung von Körpereiweiss begann.

Ganz besonders instructiv aber ist die Colonne, in welcher verzeichnet ist, wie viel Procente der aufgenommenen Calorien im Kothe sich wieder fanden. Wir sehen da deutlich ein progressives Ansteigen während der 4 Wochen, in der ersten waren es 1,64 pCt., in der vierten dagegen 2,76 pCt.

Es entspricht dieser Befund schon dem früher erhobenen, nur ist

der ganze Verlauf in diesem besonders sorgfältig und ohne Störung durchgeführten Fall ganz besonders klar zu sehen

Es scheint daraus hervorzugehen, dass die Ausnützung der Nahrung im Laufe des Versuches successive schlechter zu werden pflegt.

Dieses Verhalten der Verdauungsorgane ist wohl kaum als ein Folgezustand der durch die ungenügende Nahrungsaufnahme erzeugten chronischen Inanition aufzufassen.

Wenigstens finden wir in der menschlichen Pathologie keine Analogie dafür, da die Ausnützung der Nahrung sowohl nach acutem Hunger als im Zustand der chronischen Unterernährung normal bleibt.

Es ist viel wahrscheinlicher, dass das geschmacklose, einförmige, künstliche Nahrungsgemisch eine Verringerung der Verdauungssäfte und dadurch eine schlechtere Ausnützung der Nahrung herbeiführte.

Die Studien von Pawlow (14) u. A. haben die Bedeutung des Appetits für die Secretion der Verdauungssäfte zur Genüge bewiesen.

Das ist auch eine bekannte physiologische Thatsache, dass Leute, die mit einer einförmigen Kost genährt werden, allmählich den Appetit verlieren und abmagern [Abderhalden (15)].

Es ist eben von der grössten Bedeutung, dass die Nahrung nicht nur nahrhaft, sondern auch appetitreizend sei; wenn dem Futter die letztere Eigenschaft abgeht, so verlieren die Thiere den Appetit und verhungern zuletzt, wie aus meinen Versuchen hervorgeht.

Die beiden zuletzt genannten Thiere lebten nur auffallend kurze Zeit, der Tod trat ein, bevor die sonst übliche Gewichtsabnahme von 40—50 pCt. vorhanden war.

Der Grund liegt wohl darin, dass es sich um junge, noch nicht ganz ausgewachsene Thiere handelte, die noch nicht viel Körperfett im Vorrath hatten. Ich möchte endlich nicht unterlassen zu erwähnen, dass die letzte Ratte von den 8 mit Caseinkuchen gefütterten die einzige war, welche keine Conjunctivitis bekam.

Ich kann mir kaum denken, dass der erhöhte Salzgehalt der Nahrung die Ursache davon bildete. Wenigstens habe ich 3 andere Ratten mit einem Kuchen gefüttert, der Ovalbumin, Casein etc. sowie doppelte Salzmenge enthielt.

Diese ebenfalls jungen Thiere starben auch schon nach 4 Wochen und zeigten alle gegen das Ende zu Lichtscheu und beginnende Secretion. Allerdings kam eine stärkere Conjunctivitis wohl wegen des raschen Hinsterbens nicht mehr zur Entwickelung.

Dies führt mich zu einem Einwand, der nicht unberücksichtigt bleiben darf.

Man könnte sagen, dass die mit natürlicher Nahrung gefütterten Thiere nur deshalb keinen Katarrh bekamen, weil sie meist vorzeitig an Complicationen zu Grunde gingen, so dass also die Conjunctivitis sozusagen gar nicht Zeit fand, sich zu entwickeln.

Dem ist entgegenzuhalten, dass eine Fleischratte, eine mit Hundekuchen, zwei mit Reis und drei mit Grahambrot gefütterte länger als 6 Wochen lebten, dazu kommen noch 6 Universalratten.



Von diesen 13 Thieren bekam eine Reisratte einen mittelstarken, und eine Universalratte einen leichten Augenkatarrh, die anderen aber nichts.

Von 13 Casein- und Ovalbuminratten blieb der Katarrh nur bei einer Caseinratte aus, bei allen anderen war er meist sehr stark. Dieser Unterschied ist doch recht auffallend und kann kaum mehr nur durch Zufall entstanden sein.

Es handelt sich ja hier um bisher ganz unbekannte und äusserst schwer zu beurtheilende Verhältnisse.

Selbst auf Grund dieser zahlreichen und langwierigen Untersuchungen wäre es jedenfalls voreilig, allzu weitgehende Schlüsse zu ziehen.

Immerhin glaube ich, das Ergebniss in folgenden Sätzen zusammenfassen zu dürfen:

1. Es gelingt nicht, Ratten mit künstlicher Nahrung dauernd am Leben zu erhalten. Der Grund liegt hauptsächlich darin, dass die Thiere bei der reizlosen einförmigen Kost den Appetit verlieren, in geringerem Grade wohl auch darin, dass die Nahrung mit zunehmender Appetitlosigkeit im Darm auch weniger gut ausgenützt wird.

2. Ratten, die in ihrem Nahrungsgemisch nur einzelne Eiweisskörper, Fett, Kohlehydrate und Salze bekommen, zeigen fast ausnahmslos gegen Ende ihres Lebens eine Neigung zu starker Conjunctivitis.

3. Ratten, die mit complicirteren künstlichen Gemischen oder mit natürlicher Nahrung gefüttert werden, zeigen derartige Katarrhe nur ausnahmsweise und dann in geringerem Grade, bei letzterer Kost auch dann nicht, wenn man sie an Unterernährung zu Grunde gehen lässt. Die Vermuthung erscheint deshalb berechtigt, dass nicht nur die allgemeine Körperschwäche, sondern auch die Art der Nahrung für derartige Conjunctivitiden prädisponirend wirken kann.

4. Bei länger fortgesetzter Fütterung mit nucleinsaurem Natron können sich schwere Nephritis sowie fettige Degenerationen in der Leber einstellen.

Zum Schlusse ist es mir eine angenehme Pflicht, den Herren Prof. His, Voit und Gerhardt, die mir alle Hülfsmittel des Laboratoriums in liebenswürdigster Weise zur Verfügung stellten, meinen besten Dank auszusprechen.

Ganz besonderen Dank aber schulde ich meinem Freunde, Herrn Privatdocent Dr. Falta in Wien, für die Anregung zu dieser Arbeit, sowie für die werthvolle Mithülfe und die zahlreichen guten Rathschläge bei diesen Untersuchungen.

Literatur.

1. Morax, Wirksamkeit der Toxine in der Aetiologie der Bindehautentzündungen. IX. Internat. Congress in Utrecht.
2. Valenti, Sulla azione di alcune sostanze tossiche sulla congiuntiva oculare. Archiv. di ottalm. 1900. VIII. p. 20.
3. Fuchs, Lehrbuch der Augenheilkunde.
4. Trousseau, Fluxion de la conjonctive. 1896. Recueil d'ophth.
5. Leber, Discussion zu dem Vortrag von Wagenmann: Einiges über Augenerkrankungen bei Gicht. Bericht über die 25. Versammlung in Heidelberg.
6. Luigi Luciani, Physiologie des Menschen. 1905. II. Bd.
7. Falta und Nöggerath, Fütterungsversuche mit künstlicher Nahrung. Beiträge zur chem. Physiologie und Pathologie. Bd. VII. p. 313ff.
8. Henriques und Hansen, Ueber Eiweisssynthese im Thierkörper. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 43.
9. Lunin, Ueber die Bedeutung der anorg. Salze für die Ernährung des Thieres. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 5.
10. Socin (Arbeit aus Bunge's Laboratorium), In welcher Form wird Eisen resorbirt. Zeitschr. f. phys. Chemie. Bd. 15.
11. Rubner, Gesetze des Energieverbrauches. Leipzig u. Wien 1902.
12. Schittenhelm und Bendix, Ueber das Schicksal der in die Blutbahn gebrachten Nucleinsäure. Deutsche med. Wochenschr. 1904.
13. Luigi Luciani, Das Hungern. 1890.
14. Pawlow, Die Arbeit der Verdauungsdrüsen. Bergmann. Wiesbaden 1898.
15. Abderhalden, Lehrbuch der physiologischen Chemie.
16. Wolff-Eisner, Discussion zum Vortrag von Pirquet (Sitzung der Berliner med. Gesellsch. 8. Mai 1907). Ref Berliner klin. Wochenschr. No. 22.
17. Calmette, Sur un nouveau procédé de diagnostic de la tuberculose chez l'homme par ophthalmoréaction à la tuberculine. Compte rendu des séances de l'académie des sciences. No. 24. 17. Juni 1907.



XIV.

Aus dem Laboratorium der hydrotherapeutischen Anstalt der Universität Berlin.

Beitrag zur Quecksilberausscheidung nach Thiopinolbädern bei Schmierkur.

Von

Dr. **G. Diesselhorst.**

Von verschiedenen Seiten namentlich Badeärzten wird empfohlen, die Schmiercur bei Syphilitikern mit einer Schwefelbade- bezw. auch Trinkcur zu combiniren, weil dadurch grössere Quecksilberdosen (bis zu 15 g grauer Salbe) ohne Schädigung vertragen und so eine energische Behandlung auch bei gegen Hg empfindlichen Patienten ermöglicht werde. Andere Forscher dagegen behaupten, dass eben durch die Schwefelbäder die Wirkung des Quecksilbers in Folge von Sulfidbildung sich abschwäche und daher Intoxicationen ausblieben. Von Winkler[1]) sind sogar eingehende theoretische Speculationen über die chemischen Vorgänge zwischen Schwefel und Quecksilber im Organismus angestellt worden, die angeblich zur Entstehung eines löslichen unterschwefligsauren Quecksilberalkalis führen sollen. Da aber diese Annahme nicht experimentell bewiesen ist, so hat die ganze Betrachtung nur einen sehr hypothetischen Charakter.

Meine Untersuchungen betrafen einen kräftigen Patienten von 37 Jahren, bei welchem vor ca. 8 Wochen plötzlich Hemiplegie entstanden war in Folge von Lues, die vor 14 Jahren acquirirt, damals nur ganz oberflächlich behandelt wurde. Neben der Schmiercur kam das „Thiopinol-Schwefelbad", eine Lösung von Alkalisulfiden mit Nadelholzölen combinirt in folgender Weise zur Anwendung. Zunächst erhielt der Patient während der ersten drei Touren der Schmiercur (3 g Ung. Hydrag. c. resorb. par. täglich, 6 Tage lang) am 7. Tage ein Reinigungs- und im Anschluss daran das obige Schwefelbad. Sodann folgte in der vierten Tour abwechselnd an einem Tage ein Schwefelbad und am nächsten eine Einreibung von 3 g Quecksilbersalbe. Die fünfte bis siebente Tour der Schmiercur wurde ohne Schwefelbehandlung durchgeführt, dagegen nach der letzten Einreibung zum Schluss noch drei Schwefelbäder gegeben. Die Ausscheidungen des Patienten untersuchte ich fast täglich nach der

1) Deutsche Medicinal-Zeitung. 1902. 32.



von mir beschriebenen Methode[1]) auf Quecksilber. Die Ergebnisse folgen hier tabellarisch.

Datum	Urin		Faeces		Bemerkungen
	Menge in ccm	Hg. mg	Menge in g	Hg. mg	
26. 10.	750	0	—	—	am 28.10. Schmierkur begonnen. 3 g ung. hydr.
29.	600	0	60	Spur	
30.	425	sehr ger. Spur	—	—	
31.	800	Spur	195	Spur mehr als i. Urin	
1. 11.	1100	geringe Spur	85	Spur	3. 11. Reinigungs- u. Schwefelbad.
2.	1200	starke Spur	—	—	
4.	750	Spur	85	Spur mehr als i. Urin	4. 11. 2. Tour 3 g.
5.	1200	Spur	—	—	
6.	—	—	105	starke Spur	
7.	1100	Spur	—	—	
8.	—	—	—	Spur	10. 11. Schw.-Bad.
11.	700	Spur	160	starke Spur	11. 11. 3. Tour 3 g.
13.	1000	Spur	—	—	
16.	1000	Spur	70	Spur	17. 11. Schw.-Bad.
18.	430	Spur	150	0,2	18. 11. 4. Tour 3 g.
22.	1000	Spur	—	—	19. 11. Schw.-Bad. u. s. w. bis 26. 11.
23.	1100	starke Spur	—	—	
25.	1200	0.1	—	—	27. 11. 5. Tour 3 g.
2. 12.	700	0,1	—	—	3. 12. Reinig.-Bad.
4.	750	0,6	—	—	4. 12. 6. Tour 3 g.
6.	1150	0,4	—	—	
9.	750	0,3	—	—	9. 12. Reinig.-Bad. 7. Tour 3 g.
10.	900	0,1	55	0,2	
11.	1000	0,5	45	0,2	
12.	1300	0,5	—	—	
14.	1455	0,7	68	0,2	14. 12. Reinig.-Bad
15.	1100	0,9	—	—	15. 12. Schw.-Bad.
16.	800	0,7	140	0,1	16. 12. Schw.-Bad.
17.	1150	0.7	110	0,1	17. 12. Schw.-Bad.
18.	—	—	46	0,1	
19.	1150	0,4	115	0,1	
20.	800	0,5	100	0,1	

Unter Spur sind Mengen unter 0,1 mg zu verstehen.

Es sei noch bemerkt, dass auch im Speichel des Patienten eine geringe Spur Quecksilber nachgewiesen werden konnte.

Aus obigen Zahlen ergiebt sich nun, dass die Ausscheidung von Quecksilber nicht völlig verhindert wird, dagegen weit unter die Grösse hinabgedrückt ist, welche sie bei einer reinen Schmiercur annimmt. Es stimmt diese Thatsache überein mit früheren Beobachtungen Elsenberg's und anderer Autoren, welche zuerst ein Schwefelbad und eine Stunde nachher sehr grosse Dosen Ung. cin. vorschrieben. In unserem Falle bewirkte aber schon wöchenlich ein Schwefelbad, dass überhaupt bloss Spuren von Hg im Urin und Faeces während dreier Wochen einer

1) Berl. klin. Wochenschr. 1907. 39.

Schmiercur mit der üblichen Menge Salbe auftraten. Am Ende der vierten Woche scheint trotz der häufigeren Schwefelbäder eine kleine Zunahme der Hg-Elimination bis zur Grenze der Wägbarkeit eingetreten zu sein. Nach dem Aussetzen der Schwefelcur stieg die ausgeschiedene Hg-Menge langsam an, ohne jedoch nach drei Wochen Werthe zu erreichen, wie ich sie früher gefunden habe. Schliesslich ergiebt sich aus meinen Untersuchungen, dass, nachdem in Folge der Schmiercur bereits wägbare Mengen Hg in Urin und Faeces auftraten, durch Wiederaufnahme der Schwefelbäder die Hg-Absonderung nicht plötzlich bis auf Spuren aufhört, sondern nur ganz allmählich sinkt.

XV.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Ueber das Venenphänomen.

Von

J. Meinertz.

Der Blutkreislauf besitzt ein Gefälle, das sich auf dem weiten Wege von der linken Kammer des Herzens durch den Körper bis zum Atrium der anderen Seite in sehr ungleicher Weise ändert. In den Verzweigungen der Arterien und namentlich in den Capillaren nimmt der Druck rasch ab, so dass er in den Venen noch wenige Millimeter beträgt; und weiterhin nach der Einmündungsstelle der grossen Venen in den Vorhof zu sinkt er noch tiefer bis zu negativen Werthen. Es wäre eine wesentliche Ergänzung der in letzter Zeit mit mehrfachen Methoden und praktisch werthvollen Erfolgen gemachten Untersuchungen des arteriellen Druckes beim lebenden Menschen, wenn uns auch ein klinisch brauchbares Verfahren zur Verfügung stände, mit welchem wir den Druck am niedrigsten Punkte des Gefälles, nämlich im rechten Atrium abschätzen könnten. Denn dieser Druck unterliegt doch wohl einer Reihe von Einflüssen, die für die Pathologie bestimmter Herzkrankheiten von Bedeutung sind und für deren Beurtheilung wir in der Messung jenes Werthes eine bemerkenswerthe Handhabe hätten. Auch eine systematische Vergleichung der Druckwerthe vom Anfang und Ende des Kreislaufsgefälles könnte vielleicht Gesichtspunkte für die Auffassung gewisser Circulationsstörungen ergeben.

Nun hat bekanntlich Gärtner[1]) eine sehr einfache Methode angegeben, mittels deren er den im rechten Vorhof vorhandenen Druck bestimmen zu können glaubt. Er erhebt die obere Extremität, nachdem sich deren Hautvenen durch Herabhängen gefüllt haben, langsam bis zu der Höhe, in der die Hautvenen collabiren und zu einem flachen Bande werden, und ermittelt dann den senkrechten Abstand des Niveaus, in dem dieses „Venenphänomen" eintritt, vom Niveau des rechten Vorhofes. Eine Flüssigkeitssäule von der Höhe dieses Abstandes sei das Maass für den im Vorhofe herrschenden Druck; denn eben diesen Druck müsse das Venenblut mit Hülfe der Schwerkraft überwinden und thue das in dem Augenblicke, in dem es nach hydrostatischen Gesetzen eine Flüssigkeitssäule von jener Höhe darstellt.

1) Münchener med. Wochenschr. 1903. S. 2038.



Grundsätzlich ein gleiches Verfahren hatte vor Gärtner schon Frey[1]) angewandt. Während Letzterer aber in dem Venenphänomen nur ein beiläufiges Maass für den Vorhofsdruck sieht, zu einer exacteren Bestimmung dagegen auf anderem Wege zu gelangen sucht, behauptet Gärtner, die Beobachtung des Venenphänomens setze uns in den Stand, den Druck im rechten Vorhof in physikalisch einwandfreier Weise zu bestimmen, und ferner, wir könnten mit Hülfe dieses Verfahrens das Vorhandensein von Stauungen im rechten Herzen nicht bloss mit voller Sicherheit erkennen, sondern auch den Grad der Störung messen und den Ablauf von Veränderungen verfolgen.

Mehr, als dies wirklich geschehen ist, hätte man auf Nachprüfungen dieser Angaben durch die Versuche rechnen dürfen. Eine einfache Ablehnung haben sie doch wohl nicht verdient[2]).

Zunächst entsteht die Frage, welche Phase des Vorhofsdrucks hier gemeint ist. Denn dieser Druck wechselt beständig und zeigt die bekannte, am Thier experimentell festgestellte Curve. Gärtner meint den Minimaldruck zu messen; denn wegen der nächsten vom Herzen aus stromaufwärts gelegenen Venenklappe, die gleichsam als ein sich herzwärts öffnendes Ventil in einem Minimum-Manometer wirke, könne sich der Druck, der den Minimumdruck übersteige, nicht bis in die peripherischen Venen fortsetzen. Das erscheint nun nicht ohne Weiteres einleuchtend. Der Minimaldruck im Vorhof ist doch sicher negativ; das ist beim Thier direct nachgewiesen. Warum muss denn aber ein Gefälle von mehreren Centimetern Höhe hergestellt werden, damit die Venen sich nach dem Vorhof entleeren? Man könnte als abflusshemmendes Moment nur die innere Reibung anführen. Dann muss man jedoch auch folgende Ueberlegung gelten lassen: Die Blutsäule ist nicht im Stande, den raschen Schwankungen des Vorhofsdruckes zu folgen und kann nicht in dem kurzen Zeitraum des Minimaldrucks (nur in diesem können nach der Gärtner'schen Ueberlegung die Venenklappen offen sein) plötzlich nach dem Vorhofe abfliessen. Vielmehr wird bereits im nächsten Momente höheren Druckes die Bewegung gehemmt, die Klappen werden geschlossen, und das würde sich erst dann ändern, wenn in einer gewissen Höhe über dem Niveau des Vorhofs die Blutsäule ein Gewicht erreicht hätte, das ausreichte, während der ganzen Peristole, also auch in dem Zeitpunkte des maximalen Vorhofsdruckes, die Venenklappe offen zu erhalten und so den Abfluss nach dem Vorhofe zu ermöglichen. In diesem Falle würden wir also gerade den maximalen Vorhofsdruck bestimmen.

1) Deutsches Archiv f. klin. Med. 1902. Bd. 73. S. 511.

2) Es sind einige Nachprüfungen vorgenommen worden, so von Prym (Münchener med. Wochenschr. 1904. No. 2), Peters (ibid. S. 1107), Abbruzzetti (Riforma medica. 1904. No. 36—40), ohne dass eine Klärung der Frage herbeigeführt worden wäre. Die Arbeit des letztgenannten Autors war mir im Original nicht zugänglich; aus dem Referat (Deutsche med. Wochenschr. 1904. S. 1617) geht hervor, dass A. das Venenphänomen nicht allgemein als Ausdruck des im Vorhof herrschenden Druckes gelten lassen will und ihm keine besondere klinische Bedeutung beilegt.



Aber zu der Unsicherheit, die Grösse des Einflusses der inneren Reibung abzuschätzen, kommt noch eine weitere Schwierigkeit. Zweifellos hat der im Vorhofe herrschende Druck einen Einfluss auf die Höhe, in der das Venenphänomen eintritt; es fragt sich nur, ob dieser Einfluss der einzige ist, oder ob jener Werth noch anderen Bedingungen unterliegt. Da ist denn zunächst hervorzuheben, dass das Venenblut mit einer Geschwindigkeit strömt, die von verschiedenen Factoren abhängig ist, und ferner, dass diese Geschwindigkeit jedenfalls sehr wechselt mit der Weite der Bahnen, in denen sich das Blut dem Herzen zu bewegt.

In dieser Hinsicht wird man anerkennen müssen, was Frey[1]) über die Beziehungen der Hautvenen des Armes zu den tiefer gelegenen Bahnen sagt. Nach der Ansicht dieses Autors collabiren die oberflächlichen Venen, sobald die tieferliegenden, die nach ihrer anatomischen Anlage stets offen und dem äusseren Luftdrucke nicht ausgesetzt sind, dem Blutrückflusse genügen, sobald also der gesammte Querschnitt der Armvenen auch ohne die Hautvenen die gesammte Blutmenge abzuführen im Stande ist; und das wird dann der Fall sein, wenn unter dem Einflusse der Schwerkraft die Strömung in den Venen eine solche Geschwindigkeit erlangt hat, dass auch durch den engeren Gesammtquerschnitt in der Zeiteinheit die Menge Blut abströmen kann, die der zugeführten Menge gleich ist. Das Niveau, in dem diese Geschwindigkeit erreicht wird, hängt natürlich auch mit von dem im Vorhofe herrschenden Druck ab, sehr wesentlich aber von der Menge des der Extremität zuströmenden Blutes. Da wir diese letztere Grösse gar nicht in Rechnung zu ziehen im Stande sind, so bringen wir eine neue Unbekannte in die Gleichung, die uns die Beziehungen zwischen Venencollaps und Vorhofsdruck darstellen soll.

Da hiernach also der eine Factor, der auf den Eintritt des Venenphänomens Einfluss hat, durch die nach den Bedürfnissen wechselnde Menge Blut verschiedenartig und unberechenbar beeinflusst wird, so kann der Eintritt des Venencollapses auch nicht einmal als relatives Maass des Vorhofsdruckes betrachtet werden.

So berechtigt die Einwände Frey's gegen die Exactheit der Gärtner'schen Methode scheinen, so wenig überzeugend sind aber auch Frey's eigene Versuche, aus der Messung des in den Venen herrschenden Druckes ein Maass für die „saugende Kraft" des Herzens herzuleiten. Frey will den Venendruck in der Weise bestimmen, dass er die betreffende Vene in die Höhe des Niveaus des rechten Vorhofs bringt und sie nun mittels einer Pelotte, die messbar belastet ist, comprimirt; streicht er hierauf das centrale Ende der Vene leer und verringert allmählich die Belastung, so tritt ein Moment ein, in dem das gestaute Blut unter der comprimirenden Pelotte wieder hervorschiesst. Der in diesem Augenblick zur Belastung verwendete Druck soll dem in in der Vene herrschenden Drucke gleich sein; und da von der Peripherie nach dem Vorhofe zu der Druck in ziemlich constanter Weise abnimmt, so hätten wir in der Feststellung des Druckes in einer peripherischen Vene zugleich ein relatives Maass für den am tiefsten Punkte des Gefälles, im Vorhofe, herrschenden Druck.

Zunächst könnte man dem entgegenhalten, dass sich der Einwand, der gegen die Methode des Venenphänomens erhoben wurde (die Verschiedenheit der Strömungsgeschwindigkeit betreffend), auch gegen diese Methode insofern vorbringen lässt, als

1) Münchener med. Wochenschr. 1904. S. 562.



eine Verschiedenheit der Stromgeschwindigkeit eine Verschiedenheit der Vis a tergo bedingt; und man kann durch Messung des Druckes in einer **gestauten** Vene überhaupt niemals den wahren Werth des in ihr herrschenden Druckes erfahren, da im frei strömenden Blute ein ganz anderer Bruchtheil der Triebkraft als Seitenwanddruck zur Geltung kommt als im gestauten. Dies wird bei der grossen Anpassungsfähigkeit der Venenwand an ihren Inhalt besonders bedeutungsvoll werden: die Vene füllt sich stärker, erweitert sich, die Wand geht auseinander, ändert ihre Elasticitätsconstante etc.

Aber auch abgesehen hiervon ist es unmöglich, eine Vene durch Vermittelung einer Pelotte so zu belasten, dass man in dem angewandten Gewicht einen Ausdruck für den von innen auf die Wand des Gefässes wirkenden Druck der strömenden Flüssigkeit zu sehen berechtigt ist. Bereits v. **Basch** hat bei Gelegenheit einer Mittheilung über sein Sphygmomanometer[1]) betont, dass man, um die Spannung im Arterienrohr zu messen — und dasselbe gilt mutatis mutandis auch für die Vene —, nicht nur das Gewicht kennen müsse, mit dem man den Puls belastet, sondern auch die Grösse der Fläche, auf die jenes Gewicht drückt. Denn sonst arbeitet man ja in der Gleichung $p = hf$ (p = Gewicht, h = Spannung im Gefäss, f = Grösse der gedrückten Fläche) mit 2 Unbekannten. Es ist in der That leicht einzusehen, dass eine ebene Pelotte, die bei blosser Berührung dem drehrunden Gefässe zunächst nur in einer Linie anliegt, bei wachsendem Druck aber in einer beständig wechselnden Fläche, in jedem Augenblick einen andern Bruchtheil des auf ihr lastenden Druckes dem in dem Gefässe herrschenden Druck entgegensetzt, niemals aber den gesammten. Freilich ist die Forderung, die v. **Basch** stellt, überhaupt unerfüllbar; auch sein Ausweg, statt der starren Pelotte gewissermaassen eine Luftpelotte, einen durch eine Kautschukmembran verschlossenen Trichter zu nehmen, der sich dem Gefässe anschmiegt, und andererseits mit einem Manometer in Verbindung steht, ist physikalisch nicht einwandfrei. v. **Basch** deducirt folgendermaassen: Durch eine Kautschukmembran, die sich der Arterie genau anschliesst, eliminirt man f aus der oben genannten Gleichung. Denn an die Stelle von p tritt jetzt $h_1 f_1$, das Product aus Druck im Trichter und Kautschukfläche. Also $h_1 f_1 = hf$. Da aber die Membran gleich der Fläche ist, der sie sich anpasst, so ist $f_1 = f$ und daher $h_1 = h$, das heisst, der Aussendruck der auf der Arterie lastet, ist gleich dem Innendruck, der die Arterienwand in Spannung versetzt. Genau die gleichen Erwägungen würden auch für die Messung des Druckes in den Venen in Betracht kommen.

Aber hierbei ist nicht berücksichtigt die Deformation, die die Kautschukmembran mit steigendem Druck erfährt. Es ist zweifellos richtig, dass unter der Voraussetzung gleich elastischen Materials des die Flüssigkeit führenden Rohres und der Pelottenmembran durch Messung des pneumatischen Druckes auf die Membran der specifische Flüssigkeitsdruck im Zustande der Ruhe (der hydrostatische Druck) gemessen werden kann, aber nur unter folgenden Bedingungen:

1. Die Deformationsarbeit muss bei Pelotte und Rohr gleich sein. Das wird unter gewöhnlichen Verhältnissen nur der Fall sein, wenn die Berührungsfläche beider eben ist; sonst überwiegt eines der beiden Drucke und das Gleichgewicht ist nicht mehr vorhanden.

2. Die in Frage kommenden Drucke müssen von einer solchen Grössenordnung sein, dass die in der Membran und im Rohr erzeugten Druckspannungen im Vergleich hierzu zu vernachlässigen sind.

Letztere Bedingung scheint mir im vorliegenden Falle nicht vorhanden zu sein; sie ist um so beachtenswerther, je verschiedener die Querschnitte von Membran und Gefässrohr sind. Der Querschnitt der Membran ist bei dem Sphygmomanometer v. **Basch**'s bedeutend grösser als der des Gefässrohrs und noch erheblicher ist diese

1) Wiener med. Wochenschr. 1899. S. 1657.



Differenz bei der Sahli'schen Modification des Apparats v. Basch's[1]). Bei dieser Verschiedenheit lässt sich auch die Bedingung 1 nicht erfüllen.

Es ist bei diesen Ausführungen immer angenommen worden, dass sich die Flüssigkeit in dem Gefässrohre in Ruhe befindet, dass es sich also um hydrostatische Verhältnisse handelt. Berücksichtigt man aber, dass wir es mit einer strömenden Flüssigkeit zu thun haben, die eine gewisse lebendige Kraft besitzt, also mit hydrodynamischen Verhältnissen, so ergeben sich ausser den genannten noch eine grössere Zahl von Einwendungen gegen das Princip, den im Gefässrohre herrschenden Druck durch Belastung von aussen zu bestimmen.

Die Grössenordnung aller dieser Fehlerquellen beim Versuche, den arteriellen Druck zu messen, ist nicht derartig, dass auf diese Weise nicht gut brauchbare Vergleichswerthe erhalten werden könnten; sicher aber fallen sie bei den niederen Werthen des Venendrucks schwer ins Gewicht, sobald man jene für die Messung des arteriellen Druckes erdachten Methoden auf den Venendruck überträgt.

Die bisherigen theoretischen Erwägungen kennten uns aber nicht der Aufgabe entheben, durch ausgedehnte Beobachtungen den Werth des „Venenphänomens" für praktische klinische Zwecke zu prüfen. Denn es war ja immerhin möglich, dass wir mit Hülfe der Gärtner'schen Methode, wenn wir auch nicht, wie ihr Autor es dachte, den Druck im rechten Vorhof messen, doch bei Untersuchung einer grösseren Zahl von Patienten eine gewisse Reihe von relativen Werthen erhielten, die für bestimmte Fragen diagnostischer oder prognostischer Art hätten von Interesse werden können. Hier schien es nun besonders wichtig zu sein, einerseits die Höhe des Eintritts des Venenphänomens bei verschiedenen Menschen mit und ohne Circulationsstörungen zu bestimmen und andererseits den Einfluss bestimmter äusserer Einwirkungen, also namentlich körperlicher Arbeit, auf den Eintritt jenes Phänomens bei Gesunden wie im Vergleich dazu bei Patienten mit Circulationsstörungen kennen zu lernen. Ein weiterer hier wichtiger Gesichtspunkt ergab sich erst im Verlaufe der Untersuchungen.

Es wurde genau in der von Gärtner vorgeschriebenen Weise verfahren. Zur Messung der Niveauhöhe des Venencollapses diente der von Gärtner angegebene einfache Apparat, der aus einem feststehenden senkrechten Metallstabe mit Centimetereintheilung und einem an diesem beweglichen wagerechten Arm besteht. Dessen freies Ende wird zunächst in die Höhe des Vorhofs des Patienten gebracht und der gefundene Werth am Maassstabe abgelesen; dann wird der Arm langsam an dem Maasstab in die Höhe geführt und dabei genau der Zeitpunkt beobachtet, in dem der Venencollaps eintritt. Die Differenz zwischen der Höhe, in der dies geschieht, und der ursprünglich abgelesenen giebt die Niveauhöhe des Venenphänomens in Centimetern. Welchen Punkt man dabei als Ausgangspunkt annehmen will, ist ziemlich willkürlich, denn der Vorhof hat eine Ausdehnung von mehreren Centimetern Höhe. Gärtner selbst nimmt als Nullpunkt die Insertionsstelle der fünften Rippe am Brustbein an, wesentlich aus einem praktischen Gesichtspunkte, weil nämlich nach seiner Erfahrung dies das tiefste Niveau ist, auf dem das Venenphänomen einzutreten pflegt und er also auf diese

1) Sahli, Klin. Untersuchungsmethoden. 1905. S. 130.



Weise nur positive Werthe erhält. Ich habe bei meinen Untersuchungen die Insertionsstelle der dritten Rippe gewählt, weil etwa diese der Einmündungsstelle der oberen Hohlvene in den rechten Vorhof entspricht.

Ich habe zunächst, um die nöthige Uebung zu gewinnen, eine grosse Anzahl Menschen in der geschilderten Weise geprüft; diese Zahlen mitzutheilen hätte keinen besonderen Werth.

Dann aber habe ich Patienten, und zwar zunächst solche mit anscheinend intakten Circulationsorganen, später mit Circulationsstörungen behaftete, nachdem die Höhe des Venenphänomens festgestellt war, eine gemessene Zeit lang körperliche Arbeit verrichten lassen, d. h. ich habe sie an einer nicht ganz leicht gehenden Centrifuge drehen lassen, natürlich bei den pathologischen Fällen mit der nöthigen Vorsicht, unter steter Controlle des Pulses etc., aber jedenfalls immer, bis ein deutlicher Grad von Dyspnoe erzielt war. Patienten, bei denen aus irgend welchen Grunden früher aufgehört werden musste, sind nicht mit in die Tabelle aufgenommen worden. Einige Patienten, deren Circulationsstörung so schwer war, dass die erwähnte Art der Muskelbewegung nicht möglich schien, liess ich gewisse leichte andere Muskelbewegungen ausführen. Die Tabelle giebt darüber Auskunft. Unmittelbar nach Beendigung der Muskelarbeit wurde die Höhe des Eintritts des Venenphänomens wieder bestimmt. Irgend welche sonstige durch die Arbeit herbeigeführten Aenderungen der Circulation planmässig zu constatiren, wurde absichtlich unterlassen, da es ja gerade darauf ankam, den unmittelbaren Effect der Muskelaction auf das Venenphänomen festzustellen, durch irgend welche sonstigen Manipulationen, wie Messung des arteriellen Blutdruckes etc., Zeit verloren und die Feststellung des unmittelbaren Effects illusorisch gemacht worden wäre.

Ich theile nun die so gewonnenen Ergebnisse mit. Die Resultate der ersten beiden Tabellen sind an Menschen gewonnen, deren Circulationsorgane anscheinend keine Störung darboten. Diese Fälle zerfallen wieder in zwei Reihen, von denen die erste (die auf der ersten Tabelle verzeichnet ist) die Fälle umfasst, in denen die Thätigkeit des Drehens gar keinen Einfluss auf die Höhe des Eintritts des Venenphänomens erkennen liess. Diesen 23 Fällen der ersten Tabelle stehen die folgenden 11 der zweiten Tabelle gegenüber, bei denen ein solcher Einfluss deutlich in die Erscheinung trat. Bei beiden Kategorien sckwankte die Höhe etwa zwischen — 5 und + 5 cm. Während aber bei den erstgenannten Fällen der gleiche Werth auch nach dem Centrifugendrehen gefunden wurde, zeigte bei den anderen Fällen jener Werth eine deutliche Steigerung um 1—8 cm, d. h. der Venencollaps erfolgte hier nach dem Drehen in einem um so viel Centimeter höheren Niveau als vorher. Besonders bedeutsam aber ist die Thatsache, dass diese Steigerung in den Fällen, in denen darauf geachtet wurde (dieser Gesichtspunkt ergab sich erst im Laufe der Untersuchung und es wurde daher leider nicht von Anfang an die Aufmerksamkeit hierauf gerichtet), nur an den Venen derjenigen Hand beobachtet werden konnte, mit der die körperliche Bewegung ausgeführt, die Centrifuge gedreht

worden war. Auf die Bedeutung dieser Thatsache soll später noch eingegangen werden.

Die pathologischen Fälle betreffen im Wesentlichen Patienten mit Herzaffectionen, und zwar der verschiedensten Art und des verschiedensten Grades, von leichten, gut compensirten Formen bis zu den schwersten Compensationsstörungen. Die 67 pathologischen Fälle sind nach dem gleichen, oben angegebenen Princip in zwei Reihen eingetheilt. Die 52 Fälle der Tabelle 3 betreffen die Patienten, bei denen die körperliche Arbeit eine Veränderung des in Frage stehenden Werthes nicht zur Folge hatte, die 15 Fälle der Tabelle 4 solche Fälle, bei denen sich ein solcher Einfluss feststellen liess. Was zunächst bei allen diesen mit Circulationsstörungen behafteten Patienten in die Augen fällt, ist die Thatsache, dass sich fast sämmtliche Werthe innerhalb derselben Grenzen bewegen, die auch bei Menschen mit intactem Circulationsapparat festzustellen waren. Auch die ausgeprägtesten Formen von Circulationsstörung mit den deutlichsten Erscheinungen der Stauung (s. z. B. Fall 19, 31, 38, 48) zeigten keinerlei Werthe, die vom Normalen irgendwie abwichen. Die einzige Ausnahme bildet der Fall 9 (Tabelle 3), der eine ältere Patientin betrifft, die die Erscheinungen der ausgeprägten Aorteninsufficienz mit Dyspnoe und Albuminurie darbot, und bei der vor wie nach der Arbeitsleistung der ungewöhnliche Werth von 17 cm gefunden wurde.

Bei den Patienten der zweiten Kategorie (Tabelle 4) entspricht die nach der Arbeit beobachtete Erhöhung des Niveaus des Venenphänomens im Allgemeinen ebenfalls den bei normalen Menschen gefundenen Werthen. Nur bei einigen Fällen sind hier bedeutendere Abweichungen zu constatiren, so einmal eine Erhöhung um 18,5, ein anderes Mal um 15,5 cm, aber keineswegs bei besonders schweren Formen von Herzerkrankungen: die bedeutendste Erhöhung nach der Muskelanstrengung findet sich in einem Falle von relativ leichter, gut compensirter Mitralinsufficienz. Irgend ein Einfluss der Art oder des Grades der Circulationsstörung auf den Eintritt oder das Fehlen einer derartigen Niveauerhöhung durch körperliche Arbeit liess sich nicht feststellen: auf beiden Tabellen, 3 und 4, sind die verschiedensten Formen und Grade von Herzerkrankungen verzeichnet.

Was aber als besonders bemerkenswerth hervorgehoben werden muss, ist die Thatsache, dass auch hier in allen Fällen, in denen darauf geachtet wurde, die erwähnte Niveauerhöhung nur an den Venen derjenigen Hand eintrat, mit der der Patient die Centrifuge gedreht hatte.

Diese letztere Beobachtung erscheint deshalb so bedeutungsvoll, weil sie auf's Klarste erweist, dass jene Erhöhung nicht auf Grund einer Erhöhung des Drucks im rechten Vorhof zu Stande gekommen ist, sondern lediglich auf peripherischen Ursachen beruht; denn es wäre nicht einzusehen, warum eine centrale Einwirkung sich nur auf die Venen der einen Extremität erstrecken sollte.

Hierdurch erhalten wir eine Bestätigung der vorher gemachten Annahme, dass die Höhe des Eintritts des Venenphänomens zwar auch



von dem im Vorhof herrschenden Druck abhängig ist, dass aber peripherische Ursachen eine bedeutende und unbestimmbare Rolle spielen, und zwar vor allem die wechselnde Füllung der Gefässe. Betrachtet man unter diesem Gesichtspunkte die auf den Tabellen verzeichneten Fälle, so kann man sagen, dass meistens (in 101 Fällen 75 mal) die durch Muskelarbeit der betreffenden Extremität herbeigeführte Vermehrung der Blutfülle nicht bedeutend genug gewesen ist, um eine wahrnehmbare Niveauerhöhung des Venenphänomens herbeizuführen (eine nur wenige Millimeter betragende Erhöhung kann dem Beobachter entgehen; da der Venencollaps doch nicht so blitzartig erfolgt, so kann man etwa $^1/_2$ cm nach oben und nach unten als Fehlergrenze bezeichnen); es bleiben aber genug Fälle (26 von 101), in denen jene Vermehrung der Blutfülle in der Extremität so bedeutend war, dass eine deutlich messbare Niveauerhöhung zu Stande kam, und zwar letzteres unterschiedslos bei Menschen mit normalen und bei solchen mit pathologisch veränderten Circulationsorganen.

Nach diesen Beobachtungen kann man dem Venenphänomen eine besondere Bedeutung für die Messung des Drucks im rechten Vorhof oder für die klinische Beurtheilung irgend eines Krankheitsbildes nicht zuerkennen. Gärtner sagt: 1. Die Beobachtung des Venenphänomens setzt uns in den Stand, den Druck im rechten Vorhof in physikalisch einwandfreier Weise zu bestimmen. 2. Wir können mit Hülfe der hier beschriebenen Methode das Vorhandensein von Stauungen im rechten Herzen nicht bloss mit voller Sicherheit erkennen, sondern auch den Grad der Störung messen und den Ablauf von Veränderungen verfolgen; wir werden auch den Einfluss von therapeutischen Maassnahmen in sicherer Weise verfolgen können.

Beide Annahmen müssen auf Grund der vorstehenden Ueberlegungen und der mitgetheilten klinischen Beobachtungen bestritten werden. Wir können dem Venenphänomen, wie gesagt, eine besondere praktische Bedeutung in der angedeuteten Richtung nicht beilegen.

Muskelarbeit wird nicht das einzige Moment sein, das den Füllungszustand der Venen der betreffenden Körperregion beherrscht. Was aber diese selbst betrifft, so übersteigt vermuthlich die Blutcirculation des tetanisirten Muskels den Bedarf. Neben der geleisteten Arbeit an sich dürften für die Incongruenz verschiedene, darunter auch constitutionelle Momente entscheidend sein. Die Verschiedenheiten der Reactionsweise würden auch in verschiedenen Abflussgeschwindigkeiten des Venenblutes einen Ausdruck finden und so vielleicht auch die Niveauhöhe des Venenphänomens beeinflussen können. Es ist nun in der Tabelle bei einigen Fällen angegeben, dass die Niveauerhöhung des Phänomens nach der Muskelarbeit nur kurze Zeit bestand und nach wenigen Minuten wieder der ursprüngliche Werth erreicht wurde (s. Tabelle IV. No. 2, 8). Es müsste systematisch festgestellt werden, nach welcher Dauer der Körperarbeit sich bei dem Einzelnen die Aenderung einstellt, wie lange sie besteht und mit welchen etwaigen sonstigen Abweichungen gewisse Besonderheiten im Verhalten jener Erscheinung verbunden sind. Es ist möglich, dass auf diese Weise das Venenphänomen, das sich als Maasstab für den im rechten Vorhof herrschenden Druck nicht bewährt hat, als Maassstab für andere Fragen wieder einigen Werth gewinnt.



Tabelle.

No.	Name, Stand, Alter, Geschlecht	Krankheit	Zeitdauer des Centrifugen-drehens Minuten	Höhe des Venenphänomens vor dem Drehen	Höhe des Venenphänomens nach dem Drehen	
1.	A., Conditor, 24 J., männl.	Neurasthenia	10	2,2	2,2	
2.	G., Tischler, 37 J., männl.	Catarrhus apicum	10	2,0	2,0	
3.	S., Hausdiener, 21 J., männl.	Neurasthenia	10	0	0	
4.	D., Milchkühler, 35 J., männl.	Catarrhus apicum	10	1,0	1,0	
5.	N., Tapezierer, 23 J., männl.	Cat. apic. susp.	10	0	0	
6.	B., Eisenfraiser, 27 J., männl.	Cat. apic.	10	4,0	4,0	
7.	P., Kaufmann, 25 J., männl.	Pharyngitis	10	2,0	2,0	
8.	K., Fleischer, 25 J., männl.	Cat. apic.	10	3,2	3,2	
9.	Sch., Steinträger, 45 J., männl.	Bronchitis	8	2,2	2,2	
10.	Z., Telegraphengehülfe, 20 J., m.	Mässige Tuberkulose d. Lungen	7	0	0	
11.	R., Lederarbeiter, 21 J., m.	Apic. suspect.	8	0	0	
12.	B., Schutzmann, 36 J., m.	Cat. apic.	8	1,0	1,0	
13.	M., Schlosser, 41 J., m.	Neurasthenia	10	1,1	1,1	
14.	R., Schlosser, 38 J., m.	Cat. apic.	10	2,8	2,8	
15.	P., Schlosser, 19 J., m.	Cat. apic. dext.	10	links 0 rechts 0	links 0 rechts 0	Bei tiefer Inspirat. rechts starker negativer Venenpuls, links nicht.
16.	K., Feilenhauer, 28 J., m.	Cat. apic.	15	1,0	1,0	
17.	L., Gärtner, 36 J., männl.	Cat. apic.	10	— 1,0	— 1,0	
18.	E., Tischler, 29 J., männl.	Apices suspect.	10	2,0	2,0	
19.	G., Stuckateur, 20 J., m.	Apices suspect.	13	— 2,0	— 2,0	
20.	N., Rohrleger, 37 J., m.	Kein obj. Befund	15	0	0	
21.	R., Glasarbeiter, 37 J., m.	Cat. Apic. sin.	10	— 2,5	— 2,5	
22.	H., Friseur, 22 J., männl.	Cat. apic. dext.	9	— 1,0	— 1,0	
23.	B., Tischler, 29 J., männl.	Anaemie Apices susp.	11	— 5,0	— 5,0	

No.	Name, Stand, Alter, Geschlecht	Krankheit	Zeitdauer des Centrifugen-drehens Minuten	Höhe des Venenphänomens vor dem Drehen	Höhe des Venenphänomens nach dem Drehen	
1.	E., Wickler a. D., 43 J., m.	Phthisis pulm.	3	1,0	4,0	
2.	B., Maurer, 28 J., männl.	Kein obj. Befund	a) 5 b) 10	2,0	a) 3,0 b) 7,8	
3.	B., Bauarbeiter, 37 J., m.	Potatorium	10	4,0	5,0	
4.	H., Kellner, 28 J., männl.	Cat. apic.	10	5,7	6,7	

No.	Name, Stand, Alter, Geschlecht	Krankheit	Zeitdauer des Centrifugendrehens Minuten	Höhe des Venenphänomens vor dem Drehen	Höhe des Venenphänomens nach dem Drehen	
5.	St., Feuerwehrm., 46 J., m.	Neurasthenia	15	3.7	5,7	
6.	D., Schlosser, m.	Albuminuria	15	2,0	rechts 10,0 links 2,0	
7.	F., Bahnarbeiter, 40 J., m.	Cat. apic.	9	0	1,0	
8.	Sch., Maschinenstreicher, 41 J., m.	Cat. apic.	14	0	rechts 4,0 links 0	
9.	Cz., Tischler, 27 J., männl.	Cat. apic.	10	— 1,0	rechts 5,0 links —1,0	Der Werth rechts 5.0 geht i. wenig Min. Ruhe wieder auf — 1.0.
10.	M., Buchhalter, 35 J., m.	Cat. apic.	8	— 3,0	0, kleinere, vorher unsichtb. Venen, jetzt — 3,0	
11.	W., 43 J., weibl.	Kein obj. Befund	10	2,0	rechts 6,0 (dieselbe Vene), andere 2,0, links ebenso	Alle Venen viel weiter geworden, auch links.
1.	B., 51 J., weibl.	Myocarditis, Insuffic. et Stenosis mitralis	Leichte Bewegung: hochgrad. Dyspnoe	0,6	0,6	
2.	Sch., Drechsler, 45 J., männl.	Insuffic. aortae, Insuffic. et Stenosis mitralis, Myocard. (Cyanose, Dyspnoe irregulärer Puls)	Mässige Turnbewegungen mit Armen u. Beinen	4,0	4,0	
3.	H., 25 J., weibl.	Mitralinsufficienz und Stenose, leidl. compensirt	$2^1/_2$	— 2.0	— 2,0	
4.	F. H., 17 J., weibl.	Mitralinsuff., gut compens., geringe subj. Beschwerden	7	— 1,5	— 1.5	
5.	H., 42 J., weibl.	Aorteninsuff. höh. Grades, subj. erhebl. Beschwerden	1	0	0	
6.	Sch., 32 J., weibl.	Insuffic. mitralis, gut compensirt, allerlei subjective Beschwerden	5	3,0	3.0	
7.	N., 34 J., weibl.	Mitralstenose, leidl. compensirt	$1^1/_2$	2,5	2,5	
8.	W., 68 J., weibl.	Mitralinsufficienz (Cyanose, Dyspn.)	3	0	0	
9.	B., 62 J., weibl.	Insuffic. aortae, Dyspnoe, Albuminurie, keine Oedeme	5	17,0	17,0	
10.	T., Spiegelarb., 27 J., männl.	Insuffic. et Stenosis mitralis, ziemlich gut compensirt	2	1.5	1,5	
11.	F., Monteur, 28 J., männl.	Insuffic. aortae et mitralis. Myocarditis	4	0	0	
12.	O., 36 J., weibl.	Insuffic. mitralis, zieml. gut comp. Graviditas mens. II	4	0	0	

No.	Name. Stand. Alter. Geschlecht	Krankheit	Zeitdauer des Centrifugendrehens Minuten	Höhe des Venenphänomens vor dem Drehen	Höhe des Venenphänomens nach dem Drehen	
13.	K., 39 J., weibl.	Mitralinsufficienz, gut compensirt	5	— 1,5	— 1,5	
14.	R., 54 J., weibl.	Mitralinsufficienz, mässige Oedeme	7	— 2,0	— 2,0	
15.	M., Kaufmannslehrling, 16 J., m.	Insuffic. aortae et mitr. erhebl. Grad.	$5^1/_2$	— 2,0	— 2,0	
16.	K., 56 J., weibl.	Insuffic. mitralis, zieml. gut comp.	3	1,5	1,5	
17.	G., 30 J., weibl.	Ins. mitr., Schmerzen, Dysp. b. ger. Anstrengungen	2	— 2,0	— 2,0	
18.	G., Plätterin, w.	Insuffic. mitralis gut compensirt	7	1,0	1,0	
19.	G., 46 J., weibl.	Insuffic. aortae erheblichen Grades, starke Dyspnoe	Eine Treppe ziemlich rasch herab u. hinauf	0	0	Hochgradige Dyspnoe nach dem Treppensteigen.
20.	U., 25 J., weibl.	Insuffic. mitralis, gut compensirt	7	— 2,0	— 2,0	
21.	St., 19 J., weibl.	Insuffic. mitralis, erheblich. Grades, starke Herzhypertrophie, Dyspnoe	4	— 1,0	— 1,0	
22.	S., Kanzleidiener, 58 J., männl.	Insuffic. aortae, Atroph. granularis renum. Hyperglob.	$6^1/_2$	0	0	Betrifft nur die feinsten Venen. Die anderen collabiren in um so grösserer Höhe, je stärker sie sind.
23.	S., 31 J., weibl.	Insuffic. mitralis, leichten Grades	7	1,0	1,0	
24.	P., 34 J., weibl.	Ausgepr. Stenosis aortae. Insuffic. et Stenosis mitralis	$1^1/_2$	0	0	
25.	St., 39 J., weibl.	Ausgeprägte Insuffic. mitralis, leidl. compensirt	4	— 3,0	— 3,0	
26.	Sch., 57 J., weibl.	Insuffic. aortae erheblichen Grades, Dyspnoe b. gering. Anstrengungen	3?	0	0	
27.	S., 43 J., weibl.	Insuffic. aortae. Stenos. et Insuffic. mitr., Tabes dors.	$3^1/_2$	— 2,0	— 2,0	
28.	L., Bauarbeiter, 19 J., männl.	Insuffic. mitralis, gut compensirt	6	— 3,0	— 3,0	
29.	L., 28 J., weibl.	Myocarditis	$6^1/_2$	— 2,0	— 2,0	
30.	Sch., Tischler, 54 J., männl.	Insuffic. et Stenosis mitr., Myocarditis	8	— 3,0	— 3,0	Manche Venen collabiren überhaupt nicht, auch nicht bei senkrechter Haltung.
31.	L., 31 J., weibl.	Insuffic. mitralis, leichten Grades	12	— 4,0	— 4,0	
32.	W., 30 J., weibl.	Insuffic. et Stenosis mitralis, erheblichen Grades	4	— 6,0	— 6,0	
33.	V., Musiker, 15 J., männl.	Insuffic. et Stenosis mitralis, leichten Grades	12	0	rechts 0 andere + 4 links 0	Dieselbe Vene, die vorher in Höhe 0 collabirte, collabirt nachher in Höhe 4.
34.	Sch., 53 J., weibl.	Insuffic. mitralis leichten Grades	9	— 5,0	— 5,0	
35.	K., Hausdiener, 33 J., männl.	Myocarditis, Herzhypertrophie, Alkoholismus	12	2,0	2,0	



No.	Name, Stand, Alter, Geschlecht	Krankheit	Zeitdauer des Centrifugendrehens Minuten	Höhe des Venenphänomens vor dem Drehen	Höhe des Venenphänomens nach dem Drehen	
36.	B., Locomotivführer, 40 J., m.	Myocarditis, starke Dyspnoe	10	0	0	
37.	H., 34 J., weibl.	Insuffic. aortae erheblich. Grades	6	— 3,5	— 3,5	
38.	J., Näherin, 25 J., weibl.	Insuffic.et Stenosis mitralis. erhebl. Grades, Albuminurie, Cyanose, Dyspnoe	3	— 2,0	— 2,0	
39.	U., 52 J., weibl.	Nephrit. chronica, starke Spannung d. Pulses, Klingender II. Aortenton	3	2,0	2,0	
40.	V., 63 J., weibl.	Arteriosclerosis	6	rechts 7,0 links 15,0	rechts 7,0 links 15,0	Die Venen collabiren bei den verschiedensten Höhen.
41.	B., 31 J., weibl.	Ausgeprägte Insuffic. mitralis, Cyanose	11	1,8	1,8	
42.	S., 45 J., weibl.	Ausgesprochene Insuffic. mitralis, gut compensirt, Adipositas	12	1,5	1,5	Beides beiderseits.
43.	E., 33 J., weibl.	Insuffic.et Stenosis mitralis, leidlich compensirt	7	— 1,0	— 1,0	Vor u. nach Erweiterung der Venen durch heisses Wasser gleich.
44.	Sch., 40 J., weibl.	Vasomotorica Systol. Geräusch am Cor.	7	1,0	1,0	
45.	H., 52 J., weibl.	Insuffic. aortae erheblich. Grades	15	— 11,0 andere 0 andere + 15,0	ebenso	
46.	K., 27 J., weibl.	Insuffic. mitralis, leidlich gut compensirt, Myocardit.	10	— 3,0	— 3,0	
47.	H., 46 J., weibl.	Insuffic. aortae erheblich. Grades	11	2,5	2,5	
48.	M., 44 J., weibl.	Insuffic. mitralis, erhbl.Grad., Cyan., Albuminurie	16	— 1,0	— 1,0	
49.	K., 36 J., weibl.	Insuffic.et Stenosis mitralis, ausgesprochen	12	— 3,0	— 3,0	
50.	Sch., 35 J., weibl.	Insuffic. mitralis, deutlich ausgesprochen, subj. Magenbeschwerd.	9	— 4,0	— 4,0	
51.	H., 21 J., weibl.	Insuffic. mitralis leichten Grades	8	— 2,5	— 2,5	
52.	H., Schaffner, 62 J., männl.	Nephrit. chronica, sehr gespannter Puls	$2\frac{1}{2}$	3,0	3,0	
1.	M., Schlosser, 58 J., männl.	Insuffic.et Stenosis mitralis, Emphysem, Stauungsleber, Zuweilen Albumen	10	4,2	6,2	

No.	Name, Stand, Alter, Geschlecht	Krankheit	Zeitdauer des Centrifugendrehens Minuten	Höhe des Venenphänomens vor dem Drehen	Höhe des Venenphänomens nach dem Drehen	
2.	D., 34 J., weibl.	Insuffic. mitralis, gut compensirt	8	— 0,5	15,5 10,0 2,5 — 0,5	In wenigen Min. wird absteigend d. vorher. Werth wieder erreicht.
3.	St., Schlosser, 19 J., männl.	Insuffic. mitralis, gut compensirt	10	2,3	12,3 9,3	wieder zurückgehend.
4.	Pf., 61 J., weibl.	Insuffic. mitralis leichten Grades	8	2,0	4,5	
5.	K., 44 J., weibl.	Insuffic. mitralis mässigen Grades	4½	5,5	9,5	
6.	T., Maurer, 36 J., männl.	Stenosis mitralis. leidl. gut compens.	10	2,0	3,5	
7.	K., Briefträger, 25 J., männl.	Insuffic. mitralis, gut compensirt	10	0	rechts 18,5 links 2,0	
8.	G., 33 J., weibl.	Insuffic. et Stenosis mitral. mäss. Grad. Schmerzen	8	— 5,0	rechts 3,0 — 5,0 links — 5,0	wieder auf d. alten Werth zurückgehend.
9.	Sch., 28 J., weibl.	Insuffic. mitralis, gut compensirt	4	1,0	rechts 3,5 links 1,0	
10.	G., 29 J., weibl.	Insuffic. mitralis leichten Grades	5	— 2,0	rechts: Erst bei senkr. Haltung d. Armes langsam. Venencollaps. links — 2	
11.	B., Zettelverkäuf., 45 J., männl.	Insuffic. aortae, sehr ausgesproch.	10	— 2,0	rechts 11,0 links — 2,0	bald wied. zurückgehend.
12.	W., 61 J., weibl.	Insuffic. et Stenosis mitralis	4	1,0	rechts 5,0 links 1,0	bald wied. zurückgehend.
13.	L., 42 J., weibl.	Insuffic. mitralis, leidlich compens., Struma	6	1,0	rechts 8,0 links 1,0	bald wied. zurückgehend.
14.	L. W., Verkäuferin, 23 J., weibl.	Insuffic. mitralis, gut compensirt, Vasomotorica	7	0	rechts 2,0 links 0	
15.	Sch., 43 J., weibl.	Insuffic. aortae, ausgesprochen, Emphys. pulmon., Adipositas	5	2,0	rechts 10,0 links 2,0	schnell wieder zurückgehend.

XVI.

Aus der II. medicinischen Klinik in Berlin.

Vergleichende Ausnutzungsversuche an normalen und habituell obstipirten Menschen.

Von

Privatdocent Dr. **Dimitri Pletnew** (Moskau).

Die Darmentleerung geschieht bei gesunden Menschen meistentheils täglich. Es giebt aber eine gewisse Zahl von Leuten, bei denen der Darm sich seltener — einmal in 2—4 Tagen unabhängig von der Nahrungsart und Menge — entleert. Bei solchen Leuten muss diese Verlangsamung der Stuhlentleerung als eine physiologische Erscheinung, als eine individuelle Besonderheit betrachtet werden. Dies um so mehr als die betreffenden Menschen mit ihrer habituellen Obstipation sich vollständig gesund fühlen, in ihrer musculären oder psychischen Berufsthätigkeit nicht im mindesten gestört sind, und keine Erscheinungen von gastrointestinaler Autointoxication darbieten.

Als Ursachen für solche habituelle Obstipation werden angeführt eine abnorme nervöse Einstellung der Colon- und Rectumperistaltik (Nothnagel), eine Insufficienz der glatten Darmmuskulatur wegen schwächerer Entwickelung der Muscularis des Dickdarms — anstatt 0,5—1,0 mm nur 0,12—0,25 mm (Nothnagel).

Nicht selten erscheint die habituelle Obstipation als eine Begleiterscheinung der Neurasthenie (Dunin, Bouveret, Fleiner). Der pathogenetische Zusammenhang dieser beiden Zustände wird damit bewiesen, dass mit der Neurasthenie auch die Darmstörung verschwindet.

Auch mechanische Verhältnisse spielen eine gewisse Rolle in der Pathogenese der habituellen Obstipation. Einknickungen der Darmschlingen, angeborene oder erworbene Lageveränderungen des Colon transversum kommen hier in Betracht.

Ich erinnere mich eines Fräuleins, welches im Uebrigen gesund war und bei welcher der Darm sich einmal in 2—4 Tagen entleerte. Diese Trägheit des Colons quälte nicht das Mädchen, sondern ihre Mutter. Trotz verschiedener Behandlung (Massage, Douchen, Elektricität u. s. w.) konnte die habituelle Obstipation nicht beseitigt werden. Im Alter von 21 Jahren erkrankte das Mädchen an Appendicitis, weshalb sie operirt

wurde. Bei der Operation ergab sich eine anormale Lage des Colon transversum. Letzteres machte einen Bogen, welcher von der Leber zur Synchondrosis pubica herabreichte, um sich wieder bis zur Milz zu heben. Das Fräulein überstand glücklich die Operation. Seitdem sind mehrere Jahre verflossen. Das Mädchen heirathete, hat zwei Kinder geboren und ist vollkommen gesund, ungeachtet der habituellen Obstipation, die ohne jede Veränderung geblieben ist.

In der letzten Zeit haben Schmidt, Strasburger und Lohrisch als Ursache für chronische habituelle Obstipation eine zu gute Ausnutzung der eingeführten Nahrung hervorgehoben. Ihrer Meinung nach werden die Nahrungsstoffe schon im Dünndarm so vollständig ausgenutzt, dass für die Bakterien, die normaler Weise ihre Thätigkeit im Dickdarm entfalten, der nöthige Nährboden fehlt. In Folge dessen entwickeln sich die Darmbakterien in ungenügender Quantität. Letzteres hat spärliche Umsetzungen zur Folge, so dass der physiologische Reiz für die Peristaltik fehlt und der Darm nicht jeden Tag zur Entleerung kommt.

Lohrisch bringt zu seiner Ansicht auch vergleichende Zahlen, mit denen er das Verhältniss des Kothes von Obstipirten zu dem der normalen Menschen charakterisirt. Seine Ergebnisse sind folgende: Die Gesammtmenge der frischen Stühle der habituell Obstipirten verhält sich zu denen der Normalen wie 125,5 : 249,5. Die Trockensubstanz verhält sich wie 33,9 : 59,3. Die Verhältnisse der Werthe von a) N, b) Fett und c) Kohlehydraten sind folgende: a) 1,55:2,98, b) 8,36:13,78, c) 1,39 : 1,80. Diese Zahlen hat Lohrisch bei den untersuchten Menschen unter dem Einflusse der bekannten Schmidt-Strasburger-schen Probediät gewonnen.

Meine eigenen Untersuchungen sind an Gesunden und Kranken gemacht. Die drei gesunden Menschen waren frei von jeglicher Krankheit und entleerten jeden Tag ihren Darmcanal. Unter den sechs Kranken waren vier, deren Grundkrankeit zur Zeit der Beobachtung keinen Einfluss auf die Darmentleerung haben konnte. Es handelte sich nämlich um habituell Obstipirte mit gut compensirten Mitralfehlern, mit katarrhalischen Erscheinungen in der Lungenspitze ohne Fieber. Im Falle 9 handelte es sich um einen abgelaufenen Icterus catarrhalis und im Falle 8 war ein Mann mit allgemeiner Arteriosklerose, der an Stuhlverstopfung litt, welche meistens von Darmkrampferscheinungen begleitet waren (Dyspragia intermittens intestinalis arteriosclerotica).

Um die Ergebnisse meiner Untersuchungen mit denen von Lohrisch bequem vergleichen zu können, wählte ich die gleiche Versuchsanordnung und Berechnung wie dieser. Jeder Versuch dauerte 3 Tage; die letzten 12 Stunden vor dem Beginn des Versuches nahmen die Versuchspersonen keine Nahrung. 12 Stunden vor dem Versuch wurde (Ausnahme — gesunde, nicht obstipirte Individuen) eine Stuhlentleerung durch ein Klysma (3 Glas) erzielt. Wenn am dritten oder vierten Tage spontan kein Stuhl abging, wurde derselbe am vierten Tag durch einen Wassereinlauf erzielt. Die Kothabgrenzung geschah mit Carmin — 0,3 Carmin in einer Oblate — mit der ersten Probediät und mit der ersten Portion der Nahrung am 4. Tag. Als Nahrung wurde während 3 Tage die be-



No.[1])	Name	Diagnose	Gesammt-calorien aufge-nommen, calorimetr. bestimmt	Fac feucht	trocken	Wasser	Trockene Substanz procentisch	N gesammt	N procentisch
1.	L.	Normal							
	1. Tag		2365,2	130,8	34,7	96,1	26,5	2,2	6,34
	2. Tag		2348,8	70,5	30,2	40,3	42,83	1,44	4,77
	3. Tag		2357,8	60,7	20,65	40,05	34,02	1,13	5,47
in Summa auf 3 Tage berechnet			**7071,8**	**262,0**	**85,55**	**176,45**	**32,65**	**4,77**	**5,56**
2.	G.	Normal							
	1. Tag		2365,2	130,65	26,97	103,68	20,7	2,05	9,86
	2. Tag		2348,8	130,8	26,15	104,65	20,0	1,97	7,41
	3. Tag		2357,8	115,8	29,4	86,4	25,4	1,95	6,32
in Summa auf 3 Tage berechnet			**7071,8**	**377,05**	**82,52**	**294,73**	**21,1**	**5,97**	**7,23**
3.	W.	Normal							
	1. Tag		2356,8	120,4	24,8	95,6	20,6	1,72	6,93
	2. Tag		2362,7	71,6	22,3	49,3	31,14	1,30	5,82
	3. Tag		2360,2	68,5	20,6	47,9	30,07	1,28	6,21
in Summa auf 3 Tage berechnet			**7079,7**	**260,5**	**67,7**	**192,8**	**26,0**	**4,3**	**6,38**
4.	Ko.	Chron. Obstip.							
	1. Tag		2356,8	am 4. Tage	—	—	—	—	—
	2. Tag		2362,7	mit Wasser-	—	—	—	—	—
	3. Tag		2360,7	einlauf	—	—	—	—	—
in Summa auf 3 Tage berechnet			**7079,7**	**125,0**	**33,0**	?	?	**1,77**	**5,36**
5.	Küs.	Chron. Obstip.							
	1. Tag		2358,8	am 4. Tage	—	—	—	—	—
	2. Tag		2350,5	spontan	—	—	—	—	—
	3. Tag		2357,2		—	—	—	—	—
in Summa auf 3 Tage berechnet			**7066,5**	**170,0**	**31,0**	**139,0**	**18,25**	**1,59**	**5,13**
6.	Sch.	Chron. Obstip.							
	1. Tag		2368,2	am 4. Tage	—	—	—	—	—
	2. Tag		2361,8	mit Wasser-	—	—	—	—	—
	3. Tag		2352,0	einlauf	—	—	—	—	—
in Summa auf 3 Tage berechnet			**7062,0**	**1282,5**	**61,0**	?	?	**2,8**	**4,6**
7.	Siv.	Chron. Obstip.		am 4. Tage					
	1. Tag		2368,3	mit Einlauf	—	—	—	—	—
	2. Tag		2361,8	spontan, 152,0	21,0	131,0	13,8	1,36	6,5
	3. Tag		2352,0	68,0	13,0	?	?	0,88	6,6
in Summa auf 3 Tage berechnet			**7062,0**	**220,0**	**34,0**	?	?	**2,22**	**6,55**
8.	H.	Dyspragia intestin. arteriosel.							
	1. Tag		2349,5		—	—	—	—	—
	2. Tag		2361,2		—	—	—	—	—
	3. Tag		—	spontan, 271,5	51,2	220,3	18,56	2,5	4,9
in Summa auf 2 Tage berechnet			**4710,7**	**271,5**	**51,2**	**220,3**	**18,56**	**2,5**	**4,9**
9.	R.	Abgelauf. Icterus catarrhal.							
	1. Tag		2349,5	am 4. Tage	—	—	—	—	—
	2. Tag		2361,2	spontan	—	—	—	—	—
	3. Tag		2364,5		—	—	—	—	—
in Summa auf 3 Tage berechnet			**7075,2**	**120,0**	**28,54**	**91,46**	**23,8**	**1,55**	**5,8**

1) Die Urinmenge in den Fällen 1, 2 und 3 ist vermindert im Vergleich mit anderen waren während grosser Hitze, weshalb sie viel Wasser mit Schweiss, eventuell auch mit Athmung



...ces								Urin			
C gesammt	Fett gesammt	Fett procent.	Kohlehydrate als Zucker berechnet	Ges.-Calorien chemisch berechnet	Ges.-Calorien calorimetr. berechnet	Auf 100 aufgenommene Calorien im Koth ausgeschieden	Gesammtmenge	N gesammt	N procentisch	C gesammt
13,5	4,26	12,28	1,06	120,7	130.8	—	1200,0	15,3	1,27	9.34
11,23	3,24	10.7	0.94	85,73	92,16	—	850,0	12,44	1,46	7,46
10,86	2,85	13,85	0.89	70.88	78.82	—	830,0	11,39	1,37	7,10
35,59	**10,35**	**12.0**	**2.89**	**277.31**	**301,78**	**4,2**	**2880,0**	**39,13**	**1,34**	**23,9**
10,16	3,82	14,14	0,92	112,31	127.45	—	1150,0	13,87	1,21	8,46
10,0	3,68	14.07	0,85	114,30	128,82	—	850,0	13.34	1,57	7.15
11.3	3,13	10.61	0,85	107.05	119,65	—	850.0	12,32	1,54	6,97
31,46	**10,63**	**12,88**	**2,62**	**333,66**	**375.92**	**5.3**	**2850,0**	**39,53**	**1,38**	**22,58**
12.8	3.24	13.06	0.72	94,36	104,26	—	1700.0	15.2	0,89	9,18
10.95	2.65	11,43	0,54	73,17	80.67	—	1300,0	13,8	1,06	8,31
10.89	2.62	12,71	0,56	72,26	79,58	—	1250.0	13.5	1.08	8,15
34,64	**8.51**	**12.57**	**1,82**	**239,79**	**264,51**	**3.7**	**4250,0**	**42,5**	**1,0**	**25,64**
—	—	—	—	—	—	—	1900,0	14,7	0,77	9,99
—	—	—	—	—	—	—	1600,0	13.92	0,87	8,77
—	—	—	—	—	—	—	1800,0	13,88	0,77	8,35
16,9	**7,40**	**22,42**	**2,05**	**77,22**	**89,15**	**1,25**	**5300,0**	**42,5**	**0,8**	**27,11**
—	—	—	—	—	—	—	2100.0	16.28	0.77	9,97
—	—	—	—	—	—	—	1750,0	16.6	0.94	10,42
—	—	—	—	—	—	—	1100,0	14.7	1,33	9.03
11,56	**7.57**	**24,43**	**1,85**	**134.58**	**144.8**	**2.05**	**4950,0**	**47,55**	**0,96**	**29,42**
—	—	—	—	—	—	—	1300,0	14,8	1,14	9,21
—	—	—	—	—	—	—	1300,0	14,6	1,14	9,18
—	—	—	—	—	—	—	1100,0	14,7	1.34	9,18
28,6	**12,34**	**20,23**	**1,76**	**221,71**	**232,18**	**3,28**	**3700.0**	**44,1**	**1.19**	**27,57**
—	—	—	—	—	—		1800.0	12,25	0,68	8,54
8,22	4,6	21.6	1,82	107.8	112,2	—	1400.0	12,46	0,89	8,56
4.65	3,23	24,24	0.63	63,29	65,72	—	1100,0	11,98	1,09	8,13
12,87	**7.83**	**23,0**	**2.45**	**171,09**	**177,92**	**2.51**	**4300,0**	**37,69**	**0.87**	**25.23**
—	—	—	—	—	—	—	Der Kranke sammelte nicht den Urin exact, so dass dessen Analyse ausgeschlossen war.			
—	—	—	—	—	—	—				
20.5	7,90	15,43	1.45	169.02	212.5	—				
20.5	**7.90**	**15,43**	**1.45**	**169,02**	**212,5**	**4,51**				
—	—	—	—	—	—	—	1230,0	13.47	1,08	8,22
—	—	—	—	—	—	—	850.0	12.52	1.48	9.26
—	—	—	—	—	—	—	830,0	11,31	1.36	6,99
16,24	**9,71**	**34,02**	**1.32**	**148.94**	**153.14**	**2.19**	**2910.0**	**37.30**	**1.21**	**24.47**

Fällen. Dieser Unterschied erklärt sich auf die Weise, dass die Fälle 1, 2 und 3 im Versuche [illegible]

kannte Schmidt-Strasburger'sche Probediät angewendet, und zwar in folgender Anordnung:

Morgens 7 Uhr: 0,5 Liter Milch, 50 g Zwieback.

Vormittags 10 Uhr: 0,5 Liter Haferschleim aus 40 g Hafergrütze, 10 g Butter, 200 g Milch, 1 Ei.

Mittags 1 Uhr: 125 g gehacktes Rindfleisch mit 200 g Butter leicht überbraten; 250 g Kartoffelbrei (190 g gemahlene Kartoffeln, 100 g Milch und 10 g Butter).

Nachmittags 3 Uhr: wie Morgens.

Abends 7 Uhr: wie Vormittags.

Die Nahrung und die Ausscheidungsproducte wurden jeden Tag doppelt (Controlle!) untersucht. Von den Ausscheidungsproducten wurden Urin und Koth untersucht. Bei Zusammenstellung wurden alle Zahlen auf dreitägige Frist berechnet, da die Schwankungen an einzelnen Tagen in diesem Falle keine besondere Rolle spielen.

Der Stickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt. Das Eiweiss wurde aus N durch Multipliciren mit 6,25 ausgerechnet.

Die Kohlenstoffbestimmung geschah im Kopfer'schen Verbrennungsofen.

Das Fett wurde nach Soxleth bestimmt.

Die Kohlehydrate wurden bestimmt durch Ueberführung in Traubenzucker. 2—3 g fettfreie Substanz wurden mit $2^1/_2$ proc. Salzsäure 2 Stunden im Rückflusskühler gekocht und in dieser Flüssigkeit die Kohlehydrate als Zucker durch Polarisation und durch Titration mit Knapp'scher Lösung bestimmt.

Ferner wurde der calorimetrische Werth von Koth und Nahrung bestimmt. Dies geschah auf doppeltem Wege. Erstens indirect durch Berechnung nach bekannten Standardzahlen und zweitens direct durch Verbrennung in der Berthelot'schen Bombe. Auf diese Weise wird, wie bekannt, die gesammte Energie, welche in der betreffenden Materie in latenter Form enthalten ist, in Wärme übergeführt.

Bei der Berechnung bediente ich mich folgender Zahlen: für Eiweiss 5,7, für Kohlehydrate 4,1, für Fette 9,3. Gegen die Zahlen 4,1 und 9,3 kann kein Einwand gemacht werden. Was die Standardzahl 5,7, die von Stohmann zur Berechnung des Eiweisses vorgeschlasen ist, angeht, so will ich hier nicht auf theoretische Ueberlegungen eingehen. Ich habe die Zahl 5,7 angewandt aus dem Grunde, weil auch Lohrisch sich ihrer bediente.

Bei Uebersicht der Tabelle sieht man zunächst, dass die chemisch vermittelst der Standardzahlen und calorimetrisch bestimmten Brennwerthe des Kothes in allen Fällen nicht übereinstimmen. Die direct gefundenen Brennwerthe sind höher als die berechneten. Lohrisch hat bei seinen Berechnungen dieselben Ergebnisse gefunden, und zwar schwanken seine Differenzen in breiteren Grenzen (von 5,8 bis 17 pCt.) als in meinen.

Die Ursachen dieser von uns beiden gefundenen Differenzen sind verschiedene. Es wird nämlich das ganze Aetherextract als Fett berechnet, während das Aetherextract ausser Fett noch Lecithin und Cholesterin



enthält, deren Brennwerthe höher sind. Die Methode der Kohlehydratbestimmung leidet an Ungenauigkeiten; es sind in der Nahrung Substanzen vorhanden, die nicht mit in Zucker invertirt werden. Endlich können die im Koth vorhandenen Gallenfarbstoffe, Gallensäuren und andere organischen und anorganischen Stoffe, welche in kleinen Mengen dort sind, auch bei ihrer Verbrennung eine gewisse Wärmemenge entwickeln.

Wenn wir jetzt das Verhältniss der gefundenen Ergebnisse bei Normalen und habituell Obstipirten vergleichen, so bekommen wir folgende Zahlen:

	Normale	Habit. Obstip.
Gesammtkoth, trocken [1])	78,59	39,0
N	5,01	2,16
C	33,89	17,48
Fett	9,83	9,03
Kohlehydrate	2,44	2,03
Gesammtcalorien im Calorimeter bestimmt	314,07	180,35
Auf 100 aufgenommene Calorien im Koth ausgeschieden	4,4	3,03

Was den Fall 9, in welchem es sich um einen abgelaufenen Icterus catarrhalis handelt, betrifft, so passen seine Zahlen in die der habituell Obstipirten. Es wird nur ein etwas höherer Gehalt des Kothes an Fett beobachtet. Man kann sich leicht vorstellen, dass nach der überstandenen Krankheit die Fettresorption nur allmählich zur Norm gelangt, weshalb er auch in diesem Fall etwas höher ist, als in der Norm. Der Ueberschuss an Fettgehalt ist auch ganz gering.

Was den Kranken mit Dyspragia intestinalis intermittens arteriosclerotica anbelangt, so ist sein Koth ausgezeichnet durch ziemlich reichlichen Gehalt an Wasser, Stickstoff etc. Die procentische Calorienausscheidung pro Tag ist 4,51. Diese Ergebnisse können auf folgendem Wege erklärt werden. Die Obstipation scheint in solchen Fällen bedingt zu sein durch Abschwächung der musculären Kraft des Darmes in Folge verschlechterter Verhältnisse der Darmcirculation. Es ist unbekannt, ob auf diesem Wege auch dessen Secretion vermindert ist. Für eine solche Voraussetzung giebt es keinen Anhaltspunkt. Im Gegentheil, der Koth ist ja im Wesentlichen Secretionsproduct des Darms, wie man es aus Beobachtungen an hungernden und unter verschiedenen Versuchsanordnungen genährten Thieren und Menschen schliessen kann. Deshalb ist auch der Gehalt des Kothes unserer Arteriosclerotiker an verschiedenen Bestandtheilen keineswegs vermindert. Der Darm secernirt gut, er bringt nur langsam seinen Inhalt zur Ausscheidung. Ob die Ausnutzung dabei geschädigt wird, bleibt dahingestellt.

---

1) Die frischen Kothe exact zu vergleichen ist kaum möglich, da in mehreren Fällen die Darmentleerung mit Wassereinlauf erzielt wurde.

Die Zahlen sind genommen als Durchschnitt von allen Fällen einer und derselben Gruppe.

Fall 8 — die Dyspragia intestinalis intermittens arteriosclerotica und Fall 9 — abgelaufener Icterus catarrhalis werden einzeln beurtheilt.



Was den Urin betrifft, so sind die Ergebnisse der Untersuchungen folgende:

	Normale	Habit. Obstipirte
N ges.	40,39	42,96
C	24,04	27,33

Es besteht also ein gewisser Unterschied in N- und C-Ausscheidung bei Normalen und habituell Obstipirten. Dieser Unterschied ist nicht gross und die Zahl der Versuchspersonen ist nicht ausreichend, als dass man daraus sichere Schlüsse machen könnte, um so mehr, da die Zahlen in einzelnen Fällen sich viel mehr nähern, als die Durchschnittszahlen. So ist im Fall 3 (Norm.) 42,5 N und 25,64 C in 3 Tagen ausgeschieden uud im Fall 7 (habit. Obst.) sind die betreffenden Zahlen: 37,69 N und 25,23 C. Unter solchen Bedingungen verlieren die Durchschnittszahlen ihren absoluten Werth.

Vergleichen wir die von Lohrisch und von mir erhaltenen Zahlen, so finden wir gewisse Unterschiede in den Werthen der Gesunden, wie auch der habituell Obstipirten. Die Unterschiede sind nicht so gross, dass sie die principielle Gleichheit in den Beobachtungen verwischen. Diese Verschiedenheit weist nur auf individuelle Schwankungen in der Zusammensetzung des Kothes verschiedener Menschen. Wir brauchen uns nur zu erinnern an die Verschiedenheiten einzelner Zahlen bei beiden Hungerkünstlern Cetti und Breithaupt, die Fr. Müller beobachtet hat:

	Cetti in 10 Tagen ausgeschieden	Breithaupt in 6 Tagen ausgeschieden
Koth, feucht . .	220,1	57,0
Koth, trocken . .	36,175	12,01
N	3,164	0,68
Fett	13,54	3,41
Asche	4,759	1,509
Auf einen Tag berechnet:		
Koth, frisch . .	22,01	9,5
Koth, trocken . .	3,3818	2,0
N	0,316	0,113
Fett	1,354	0,57
Asche	0,476	0,251

Wenn hungernde Menschen verschiedene Mengen Koth mit verschiedenem Gehalt an Bestandtheilen ausscheiden, so ist es gar nicht wunderbar, wenn Menschen, die in ihren Magendarmcanal Nahrung, resp. physiologischen Reiz, der seine Secretion hervorruft, einführen, verschiedene Mengen von Darmsecret auf die Nahrung ergiessen.

Es bleibt noch die theoretische Anschauung von Schmidt, Strasburger und Lohrisch zu besprechen. Wie oben erwähnt, sind diese Autoren der Meinung, dass in manchen Fällen eine zu gute Ausnutzung der Nahrung als Ursache der habituellen Obstipation erscheint. Sichere Beweise für diese Hypothese fehlen vorläufig. Der verminderte Gehalt an verschiedenen Bestandtheilen des Kothes ist nicht ausschlaggebend



für diese Anschauung. Die Beobachtungen der genannten Autoren sowie meine eigenen sprechen nur dafür, dass der Koth habituell Obstipirter ärmer an verschiedenen Bestandtheilen ist, als der der Normalen. Aber es bleibt immer fraglich, ob diese Resultate auf verminderte Secretion zurückzuführen sind, oder auf bessere Ausnutzung der Nahrung. Individuelle Schwankungen, die an hungernden Thieren und Menschen beobachtet sind (vergl. die oben angeführten Zahlen von Fr. Müller), sowie wechselnde Quantität und Qualität des Kothes bei verschiedener Nahrung kann viel mehr für verminderte Secretion als für bessere Nahrungsausnutzung sprechen. Und nicht ohne Recht spricht Praussnitz nicht von „gut oder schlecht ausnutzbarer" Kost, sondern von „mehr oder weniger kothbildender" Nahrung.

Wäre die Anschauung von Schmidt, Strasburger und Lohrisch richtig, so würden die betreffenden Individuen auch vielleicht instinctiv kleinere Nahrungsmengen einführen zur Bewahrung ihres Gleichgewichts. Das ist aber nicht der Fall.

Wenn mit einer verminderten Secretion eine functionell ungenügende Thätigkeit der Darmmuscularis auf anatomischer Basis oder auch ohne diese sich vereinigt, so sind damit ebenfalls Bedingungen vorhanden zum Entstehen einer habituellen Obstipation.

Literatur.

Nothnagel, Die Erkrankungen des Darms und des Peritoneums. 1898.

Dunin, Ueber habituelle Stuhlverstopfung, deren Ursachen u. Behandlung. Berliner Klinik. 1894.

Bouveret, La neurasthenie. 1893.

Fleiner, Ueber Behandlung der Constipation u. s. w. Berliner klin. Wochenschr. 1893.

Schmidt, Die Functionsprüfung des Darmes mittels der Probekost u. s. w. 1904.

Strasburger, Untersuchungen über die Bakterienmenge in menschlichen Fäces. Zeitschrift. f. klin. Med. XLVI. 1902.

Lohrisch, Die Ursachen der chronischen habituellen Obstipation im Lichte systematischer Ausnutzungsversuche. Deutsches Archiv f. klin. Med. LXXIX. 1904.

Derselbe, Calorimetrische Fäcesuntersuchungen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. XLI. 1904.

Stohmann, Ueber den Wärmewerth der Bestandtheile der Nahrungsmittel. Zeitschr. f. Biologie. Neue Folge. XIII. 1895.

Fr. Müller, Untersuchungen an zwei hungernden Menschen. Virchow's Archiv. CXXXI. 1893. Supplementheft.

Praussnitz, Untersuchungen über das Verhalten animalischer und vegetabilischer Nahrungsmittel im Verdauungscanal. Zeitschr. f. Biologie. XXXV. 1897.



XVII.

Ueber die Wirkungen des Physostigmins auf muskuläre Organe.

Mit Beziehung auf die Untersuchungen von Dr. H. Winterberg.

Von

Professor Dr. **Erich Harnack** (Halle a. S.).

Als ich vor mehr als dreissig Jahren gemeinsam mit Dr. Witkowski[1]) daran ging, die Wirkungen des Physostigmins möglichst allseitig zu analysiren, da waren wir genöthigt, uns zuvor das Alkaloid aus der Bohne rein darzustellen. Die damaligen Handelspräparate bestanden aus krümlichen schwarzbraunen Schmieren, und die meisten Forscher, die vor uns mit Physostigmin gearbeitet, hatten sich eben unreiner Präparate bedient. In der Augenheilkunde wurde nur das Calabarbohnenextract (in kleinen Papierquadraten!) angewendet. Die Isolirung des Alkaloides war wegen der Zersetzlichkeit seiner Lösungen keineswegs leicht, aber es gelang uns, dasselbe in Form einer klaren hellgelben Masse, die zu leimartigen Plättchen eintrocknete, zu gewinnen, indem wir im Wesentlichen einer von Hesse angegebenen Methode folgten. Irgend eine Verbindung der Base in krystallisirter Form herzustellen war uns nicht möglich, daher wir auf die Elementaranalyse verzichteten. Nach dem ganzen Verhalten erhielten wir den Eindruck, dass wir es mit einem sehr complicirt zusammengesetzten Moleküle zu thun hätten. Gleich darauf gelang es dann der Firma E. Merck in Darmstadt, das Salicylat der Base in Form einer klaren, scheinbar unkrystallisirten, schwach gelblichen Masse darzustellen. Dies ist das Präparat, welches ich nun etwa 28 Jahre aufbewahrt und Herrn Dr. Winterberg[2]) für seine Versuche überlassen habe, bei denen es sich als sehr stark wirksam erwies. Sicherlich ein seltenes Präparat, wenn man erwägt, dass das Physostigmin doch zu den ziemlich leicht zersetzlichen Alkaloiden gehört. Merck stellte dann aber bald auch ein schön krystallisirtes Salicylat des Physostigmins her, das ich[3]) in Betreff der miotischen Wirkung prüfte und sehr wirksam fand und das

1) Harnack und Witkowski, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. V. S. 401. 1876.

2) Winterberg, Diese Zeitschr. Bd. IV. 1907. 1.

3) Harnack, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. XII. S. 336 f. 1880.



daraufhin in den Arzneischatz aufgenommen wurde. Später haben französische Chemiker das Alkaloid analysirt und die Bruttoformel: $C_{15}H_{21}N_3O_2$ gefunden. Wenn nun darnach auch der Stickstoffgehalt für ein Alkaloid ein selten hoher ist und über 15 pCt. beträgt, so muss ich doch gestehen, ich hatte eigentlich erwartet, dem Physostigmin würde ein höheres Molekulargewicht zukommen. Ob nun das Physostigmin in diesem schön krystallisirten Salze mit dem von uns damals dargestellten amorphen vollkommen identisch ist, das ist vorläufig noch nicht sicher anzugeben, freilich auch nicht das Gegentheil bewiesen. Winterberg fand das ihm von mir gelieferte, so alte Präparat sogar noch etwas kräftiger wirksam als das jetzige von Merck bezogene krystallisirte Salicylat! In der Art der Wirkung konnte er aber keinen Unterschied constatiren. Zu beachten ist auch, dass man später ein Isophysostigmin aus der Bohne gewonnen hat, das dem Physostigmin isomer, aber als freie Base in Aether schwer löslich sein, dabei sehr energisch myotisch wirken soll. Die Frage bleibt also vorläufig eine offene, ich will daher nicht weiter darauf eingehen und mich auf den Standpunkt stellen, als ob die Präparate des wirklichen Physostigmins von damals und jetzt identisch seien.

Bei eingehender Analyse der Wirkung nach allen Richtungen hin gelangten Witkowski und ich zu dem Wahrscheinlichkeitsschlusse, dass das Physostigmin, was seine Wirkung auf Organe mit contractilen Elementen (Herz, Iris, Darm, willkürliche Muskeln) anlangt, auf die lebende glatte und quergestreifte Muskelfaser selbst einwirkt, indem es deren Contractilität erhöht oder direct als Reiz wirkt. In Betreff des M. sphincter iridis war übrigens diese Annahme schon vor uns von dem Franzosen Martin Damourette ausgesprochen worden. Von den späteren Forschern hat ein Theil unsere Angaben bestätigt und vervollständigt, während Andere, ohne das thatsächliche Material wesentlich zu vermehren, durch ihre Beobachtungen zu dem Schlusse gelangten, dass an den bezeichneten Wirkungsorten die betreffenden Nervenendapparate durch das Physostigmin gereizt werden, die Muskelfasern selbst aber nicht oder doch nicht in erster Linie. Es handelt sich also zunächst um die Deutung der übereinstimmend festgestellten Thatsachen, d. h. mit anderen Worten, um die genaue Localisirung der Wirkung. Auf die sich ausschliesslich auf das Warmblüterherz beziehenden neuesten Untersuchungen von Winterberg gehe ich unten näher ein. Ich möchte nun zunächst darauf hinweisen, auf Grund welcher Erwägung Witkowski und ich zu unserer Annahme, dass die Wirkung die Muskelfaser betrifft, gelangt sind. Es geschah auf Grund einer allgemeinen Voraussetzung, die damals wohl von nahezu allen Pharmakologen getheilt wurde. Man hielt es für unmöglich, dass ein Nervenapparat, der durch ein lähmendes Gift seiner Erregbarkeit vollständig beraubt worden, durch ein gleich darauf zugeführtes erregendes Gift überhaupt beeinflusst werden könnte, sofern eben das erstere Gift noch nicht eliminirt worden und die complet lähmende Wirkung demnach noch zu unterhalten im Stande wäre; denn — so meinte man — complet gelähmt heisst eben: zur Zeit durch nichts erregbar. Man nahm daher auch



an, dass der erregend wirkende Antagonist, wenn er mit dem complet lähmenden genau auf den gleichen Nervenapparat einwirkte, gegen den letzteren niemals aufzukommen im Stande sei, während die umgekehrte Gegenwirkung sich leicht erzielen, der zuvor erregte Apparat sich ohne grosse Schwierigkeit lähmen lässt. Als Beispiel kann man etwa anführen das Verhalten des Apomorphins in der Narkose. Durch Chloroform etc. wird das Brechcentrum gelähmt, so dass in tiefer Narkose das Apomorphin nicht emetisch wirkt; das Respirationscentrum wird aber nicht gelähmt und kann in tiefer Narkose durch Apomorphin so heftig gereizt werden, dass die Frequenz der Athmung sich verachtfacht.

Die allgemeine Gültigkeit des obigen Satzes ist mir aber doch im Laufe der Zeiten allmählich zweifelhaft geworden. Was wissen wir denn überhaupt von den Beziehungen des einen oder des anderen Giftes zu dem Chemismus eines bestimmten Nervenapparates oder auch der lebenden Zelle überhaupt? Wenig oder nichts. Selbst die gegenwärtig mit besonderer Vorliebe und keineswegs erfolglos betriebene Forschung über den Zusammenhang zwischen chemischer Structur und Wirkungsart giebt uns über das eigentliche Warum? doch noch keinen Aufschluss, abgesehen davon, dass die Grundlage der ganzen Structurtheorie doch noch nicht als eine für alle Zeiten unabänderlich feststehende angesehen werden kann. Mit allen den schönen Vorstellungen, dass es in einem Fall das Fett, im anderen das Lecithin sei, welches in der Nervenzelle die Ursache für die chemisch-physikalische Anziehung zwischen letzterer und dem Agens bilde, ist doch noch wenig anzufangen. Ehrlich hat neuerdings gegen die pharmakologische Forschung den Vorwurf erhoben, sie frage zu ausschliesslich nach dem Was und Wie, zu wenig nach dem Warum. Ich halte diesen Vorwurf für unbegründet; denn Untersuchungen, die den zur Lösung der Frage Warum? führenden Weg bahnen, werden heut zu Tage, wie gesagt, in grosser Zahl und in weitem Umfang ausgeführt und haben für die Gewinnung „synthetischer Arzneimittel“ schon werthvolle Früchte gezeitigt. Und wenn wir nach dem Warum? forschen, weshalb mit den complicirtesten Agentien beginnen, von deren Structur wir noch kein Ahnung haben, warum nicht mit den einfachsten, wie etwa Quecksilber, Blei etc., in deren Molekülen es keine haptophoren und toxiphoren Gruppen geben kann?

Wir wissen nur, dass der Nervenapparat oder die Zelle in dem einen Moment das ihnen nahe gebrachte Agens mit Begierde aufnimmt, um es nach einiger Zeit (falls nicht das Agens zerstört oder die Zelle vernichtet worden ist) mit der gleichen Energie wieder zu eliminiren. Wird nun der Zelle bald nach dem ersten Agens ein zweites zugeführt, wer kann wissen, ob sie letzteres — je nach seiner Qualität — nicht noch begieriger aufnimmt, dadurch aber in den Stand gesetzt wird, das erste um so rascher zu eliminiren oder zu vernichten? War das erste ein lähmendes Gift, so ist allerdings die specifische Function der Zelle zeitweilig sistirt, aber das braucht nicht zu verhindern, dass das zweite — erregende — Gift seinen Weg in die Zelle etc. findet und nun (ich



habe dabei natürlich einen Nervenapparat im Sinne) die Function wiederherstellen hilft.

Die Möglichkeit, dass auch bei einem wahren Antagonismus das erregende Gift Sieger bleiben kann, nicht muss, wird also nicht in Abrede gestellt werden können. Nimmt man diese Möglichkeit an, dann fällt allerdings der Zwang, die Physostigminwirkung als eine direct muskuläre aufzufassen, weg; nimmt man sie dagegen nicht an, dann bleibt freilich schwer für eine andere Auffassung Raum.

Beim Physostigmin liegt nämlich die Sache so, dass es am Herzen, der Iris, dem Darm, den willkürlichen Muskeln etc. über die die bezüglichen Nervenendapparate complet lähmenden Gifte Sieger bleibt. Hält man etwas Derartiges für den Fall eines wahren Antagonismus für unmöglich, dann bleibt nur die Annahme, dass das Physostigmin die Muskelfaser selbst beeinflusst, oder man muss zu sehr complicirten Vorstellungen über die Einrichtung der Nervenendapparate greifen, indem man sich dieselben etwa in mehrere Strecken getheilt denkt, von denen die am periphersten gelegene zwar vom erregenden Physostigmin, nicht aber von den bezüglichen lähmenden Giften beeinflusst wird. Der Antagonismus wäre dann wieder kein „wahrer".

Auf die Thatsache, dass das Physostigmin über die lähmenden Gifte Sieger bleibt, möchte ich im Einzelnen etwas näher eingehen. Zunächst in Bezug auf das Auge, die pupillenverengernde Wirkung. Hier erweist sich das Physostigmin als Sieger über das Atropin, was andere Myotica (Pilokarpin, Muskarin etc.) eben nicht vermögen, die zum Theil deswegen für die Augenheilkunde auch nicht die gleiche Brauchbarkeit besitzen als jenes. Bringt man in jedes Auge einer grossen Katze je einen Tropfen einer 1proc. Atropinsulfatlösung, unter Verhütung jeden Verlustes, so zeigen sich nach gewisser Zeit beide Pupillen als maximal erweitert, ca. 12 mm im Durchmesser, die Irisränder bei Vorderansicht nicht mehr sichtbar. Bringt man nun z. B. ins linke Auge die gleiche Menge Physostigminsalicylat (2 gtt. einer $^1/_2$proc. Lösung), so ist nach knapp zwei Stunden die rechte Pupille noch genau so weit wie vorher, die linke dagegen selbst bei trüber Beleuchtung auf 4—5 mm im Querdurchmesser reducirt. Stellt man den Versuch so an, dass man gleichzeitig in das rechte Auge das Physostigmin, in das linke das Atropin (in den obigen gleichen Dosen) einträufelt, so sieht man nach zwei Stunden die rechte Pupille zu einem eben noch sichtbaren feinen Strich[1]) contrahirt, bei voller Beschattung sich vorübergehend mässig dilatirend. Dagegen ist die linke maximal erweitert, auf Belichtung nicht reagirend. Giebt man jetzt, und zwar wieder in den obigen gleichen Dosen, in das rechte Auge Atropin, in das linke Physostigmin, so beobachtet man

1) Bei der Physostigminmiose berühren sich wohl die Irisränder nie, was bei der örtlichen Muskarinwirkung sehr wohl der Fall sein kann. Auch dieses Moment scheint für gewisse Unterschiede in der Wirkung beider zu sprechen: vielleicht reizt das Physostigmin auch die — freilich bestrittenen — schwachen dilatatorischen Muskelfasern der Iris?



nach einer Stunde, dass beide Pupillen bei sehr schwacher Beleuchtung eine gleiche mittlere Weite (8—9 mm) bekommen haben, die zunächst auch anhält.

Bei Anwendung gleicher Dosen also contrahirt das Physostigmin die Atropinpupille auf ca. $^1/_3$ des Durchmessers (bei überwiegender Dosis des ersteren sogar noch mehr); umgekehrt wird die zuvor durch Physostigmin verengerte Pupille durch die gleich grosse Atropindosis zu einer mittleren, nicht maximalen Erweiterung gebracht. Es gewinnt also den Anschein, als ob immer das zuletzt zugeführte Agens der Sieger bliebe, und das liesse sich so deuten, dass bei der Aufnahme des zweiten Giftes das erste aus dem Nervenapparat theilweise verdrängt und eliminirt wird. Auffallend bleibt aber immerhin, dass z. B. das Muskarin sich anders verhält: es wirkt auf die Atropinpupille gar nicht, und die durch Muskarin verengerte Pupille wird durch Atropin maximal erweitert wie die normale. Nimmt man an, das Physostigmin reize den M. sphincter selbst, so erklären sich die Thatsachen scheinbar ganz gut; denn dass die Physostigminpupille durch Atropin zu einer mittleren Weite gebracht wird, ist begreiflich, da mit der Lähmung der Oculomotoriusendungen alle Reize allmählich wegfallen, die dem Sphincter vom Centrum her zugehen. Auch bei plötzlicher voller Beschattung pflegt sich die Physostigminpupille ein wenig zu erweitern, was sich aus dem plötzlichen Wegfall der auf den Sphincter durch Reflexact übertragenen Lichtreize erklären lässt. Den gleichen Effect muss selbstverständlich die Durchschneidung des N. oculomotorius ausüben.

Am Darme gestalten sich die Verhältnisse ganz analog, indem auch hier das Physostigmin über das die bezüglichen Nervenapparate in der Darmwand lähmende Atropin Sieger bleibt und einen Darmkrampf auch nach der durch Atropin bewirkten Erschlaffung des Darmes hervorbringt. Auch hier vermag das Muskarin unter den gleichen Bedingungen nicht das Gleiche zu bewirken. Die Alternative bleibt demnach die gleiche: entweder Wirkung des Physostigmins auf die Muskelfaser selbst, oder das lähmende Gift wird durch das erregende Physostigmin (nicht aber durch Muskarin) aus den Nervenapparaten gleichsam verdrängt, resp. seine Eliminirung befördert. Die Darmwirkung ist es auch nahezu allein, vermöge deren das Physostigmin ausserhalb der Augenheilkunde heut zu Tage noch praktisch benutzt wird. Viele rühmen seine Wirksamkeit bei Darmträgheit und -atonie in hohem Grade; immerhin ist — zumal bei der üblichen subcutanen Anwendung — Vorsicht wegen der lebensgefährlichen Wirkungen des Physostigmins auf Rückenmark, Medulla etc. geboten.

Ganz ähnlich liegen auch die Verhältnisse an den willkürlichen Muskeln: nur ist es hier nicht das Atropin, sondern das die motorischen Nervenendapparate lähmende Curare, über das das Physostigmin Sieger bleibt. Nach den Versuchen von Pal[1]) und von Rothberger[2]) stellt das Physostigmin die Thätigkeit des durch Curare inactiv gemachten

1) Pal, Centralblatt f. Physiologie. Bd. 14. 1900. S. 255.
2) Rothberger, Pflüger's Archiv. Bd. 87. 1901. S. 117.



Muskels wieder her, namentlich am Zwerchfell (Athembewegung). Im Reagenzglase neutralisiren sich die beiden Gifte aber keineswegs. Es bleibt demnach auch hier die gleiche Alternative: entweder das Physostigmin wirkt auf die Muskelfaser selbst oder das lähmende Gift wird durch das erregende gewissermaassen aus dem Nervenendapparat verdrängt, falls man nicht annehmen will, dass der Endapparat zwar in Folge der Curarewirkung nicht mehr leitete, wohl aber für Physostigmin noch erregbar blieb, was ziemlich auf das Gleiche herauskommen würde. Endlich könnte man auch hier die wenig wahrscheinliche Annahme machen, dass der allerperipherste Theil der Nervenendausbreitung zwar durch das erregende, nicht aber durch das lähmende Gift beeinflusst wird.

Etwas complicirter, wenngleich im Wesentlichen analog, liegen die Verhältnisse am Herzen, wenigstens so weit zunächst das Froschherz in Frage kommt. Hier kommt freilich, worauf ich schon unlängst hingewiesen habe[1]), zuvörderst Alles darauf an, ob man der modernen rein myogenen Theorie der Herzfunction huldigt. Thut man das, so bleibt überhaupt keine andere Annahme, als dass das Physostigmin auf den Herzmuskel selbst einwirkt, und zwar vor Allem auf die Automatie erzeugenden Sinusfasern (oder richtiger: Muskelzellen). Daraus würde sich dann wohl auch erklären, warum Schweder[2]) (unter Kobert's Leitung) den an der Atrioventricularfläche abgeschnürten Ventrikel durch Physostigmin nicht zum Schlagen bringen konnte, falls etwa die Abschnürung so geschah, dass die Sinusfasern oberhalb derselben blieben. Indes neige ich mich, und zwar gerade auf Grund der einschlägigen pharmakologischen Thatsachen, der myogenen Herztheorie nicht zu und bleibe bei der älteren Annahme der automatischen oder muskulomotorischen Centren (Ganglien) des Froschherzens stehen. Das Physostigmin hebt nun am Froschherzen zunächst den diastolischen Jodalstillstand auf[3]). Dieser letztere lässt sich aber auf Grund der älteren neurogenen Theorie nur aus einer Lähmung der automatischen Centren des Froschherzens erklären. Es bleibt also auch hier das erregende Gift zunächst Sieger über das lähmende, und die Alternative ist die gleiche wie oben: entweder das Physostigmin reizt muskuläre Theile des Herzens direct, oder das lähmende Gift wird aus dem Nervenapparat durch das erregende gewissermaassen verdrängt, eliminirt, und die Function der automatischen Centren zeitweilig wieder restituirt. Aber auch das durch Kupferdoppelsalze nahezu zum Stillstand in halber schlaffer Diastole gebrachte Froschherz wird durch Physostigmin wieder zum Schlagen gebracht[4]). Dass durch Kupfer der Herzmuskel selbst (nach vorgängiger Reizung) gelähmt wird, so dass er schliesslich auch auf directen fara-

1) Vgl. Harnack, Archiv f. Anat. u. Physiol. Physiol. Abtheil. 1904. S. 415.

2) Schweder, Ueber Eserin etc. Diss. Dorpat 1889.

3) Vgl. Harnack und Witkowski, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. XI. S. 1. 1879.

4) Vgl. Harnack und Hafemann, Archiv f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 17. S. 145 u. Tafel IV, Fig. V d u. e. 1883.



dischen Reiz nicht mehr reagirt, davon kann man sich, wie überhaupt am Froschmuskel, leicht überzeugen. Die Frage, ob das Physostigmin seine Wirkung durch Reizung der Herzcentren oder des Herzmuskels zu Stande bringt, mag hier offen bleiben.

An dem den Herzen der Skorpionen ähnlich gebauten Herzen des Molukkenkrebses (Limulus) hat neuerdings Carlson Versuche angestellt und daraus geschlossen, das Physostigmin wirke primär erregend nur auf den Ganglienapparat, nicht auf die muskulären Theile des Herzens ein. Von einem wirbellosen Thier ist freilich eine directe Uebertragung auf das Froschherz ebenso unthunlich wie von diesem auf das Warmblüterherz.

Die kürzlich von Winterberg angestellten Versuche beschränken sich auf das Säugethierherz, und hier beobachtet der Autor vor Allem eine Steigerung der Erregbarkeit des kardialen Hemmungsapparates durch das Physostigmin, eine Wirkung, die von Witkowski und mir seiner Zeit nicht constatirt worden war. Indem er letzteres an sich mit Recht betont, beachtet der Autor vielleicht zu wenig: erstens, dass man seit dreissig Jahren über die Wirkung der Vagusreizung auf das Herz manches zugelernt hat, was damals noch nicht so bekannt war, und sodann, dass für uns seiner Zeit das Froschherz das wichtigere Object war, wir aber hier vor Allem zu beweisen hatten, dass das Physostigmin die Vagusendigungen nicht lähmt. Will man wissen, ob es sie erregt, so muss man natürlich vor Allem nachweisen, dass es sie nicht lähmt. Die Meinung aber, das Physostigmin lähme den Hemmungsapparat im Froschherzen, war von Forschern, die vor uns gearbeitet hatten, mehrfach ausgesprochen worden und schien auch nicht so fernliegend. Einmal hebt das Physostigmin den Muskarinstillstand auf, scheint also darin dem Atropin gleich zu wirken, was andererseits gar nicht der Fall ist, indem es den Herzschlag verlangsamt und verstärkt, und sodann wird in der Physostigminwirkung die faradische Reizung des Froschvagus sehr bald erfolglos. Unsere Aufgabe war es nun, zu erweisen, dass das Physostigmin sich so verhält, nicht weil es die Vagusendigungen lähmt, sondern weil es den Herzmuskel — sei es nun direct oder durch Vermittelung der automatischen Ganglien — erregt. Diesen Beweis suchten wir zunächst durch den Versuch: Muskarin-Physostigmin-Kupfer-Atropin zu führen. Wenn Winterberg Bedenken gegen diesen Versuch hat, so theile ich dieselben insofern, als auch ich den Beweis auf diesen Versuch allein nicht stützen möchte. Es werden dabei vier Herzgifte nach einander zur Wirkung gebracht und es kommt ungemein auf die richtige Dosirung etc. dabei an. Ich habe mich aber keineswegs auf diesen Versuch beschränkt; schon mit Witkowski (l. c. S. 422) stellte ich Versuche am Coats'schen Herzvaguspräparate an und später habe ich (mit Hafemann, l. c.) sehr mühsame Versuche mit dem gleichen Präparate in Combination mit dem Froschherzapparate von Williams ausgeführt. Hierbei ergab es sich, dass, sowie man das Physostigmin derart mit dem herzlähmenden Kupfer combinirt, dass das Herz nicht mehr abnorm kräftig schlägt, die faradische Reizung des Froschvagus wieder den schönsten Effect ergiebt (Stillstand von 1/4 Minute,



cf. **Harnack** und **Hafemann**, l. c. Tafel IV, Fig. Va—e). Der Vagus wird also weder vom Physostigmin noch vom Kupfer gelähmt; letzteres war nämlich auch unrichtiger Weise, und zwar von **Luchsinger**, behauptet worden. Ebenso wenig aber wird beim Frosch der Vagus durch Physostigmin erregt; denn die künstliche Reizung des Vagusstammes wird beim Frosch in der Physostigminwirkung erfolglos, beim Säugethier aber nicht, wie wir sehr bald feststellen konnten. Es verhält sich hier also ähnlich wie mit dem Digitalin: die Pulsverlangsamung durch Digitalisgifte beruht beim Säugethier sicher auf Vagusreizung (reflectorisch?), beim Frosche aber nicht.

Für das Physostigmin haben nun die Versuche von **Winterberg** eine Erregung der Vagusendigungen im Säugethierherzen ergeben, und zwar augenscheinlich eine ganz directe. Eine solche Wirkung haben seiner Zeit **Witkowski** und ich nicht constatirt. Wenn **Winterberg** meint, wir hätten sie übersehen, weil wir unseren Versuchsthieren durch starke Curarisirung die Vagi gelähmt hätten, so irrt er doch und übersieht dabei erstens, dass wir am Hunde trotz starker Curarisirung die faradische Vagusreizung erfolgreich gefunden haben (H. u. W., l. c. S. 434) und zweitens, dass wir (S. 433) ausdrücklich angeben, das Physostigmin verlangsame den Puls, auch nachdem durch Atropin oder Curare der Einfluss der Hemmungsnerven völlig ausgeschaltet worden. Es war uns also die Möglichkeit der Vaguslähmung durch Curare nicht nur wohl bekannt, sondern wir haben auch mit voller Absicht die Wirkung bis zu dieser Intensität gesteigert. Die Pulsverlangsamung durch Physostigmin trotz vollständiger Lähmung der Vagi durch Atropin oder Curare hat ja auch **Winterberg** (Punkt 4 seiner Conclusionen) bestätigt.

Warum haben wir aber die Vaguserregung durch Physostigmin beim Warmblüter nicht beobachtet? Wenn es nicht doch eine Verschiedenheit der Präparate war, so ist zunächst darauf hinzuweisen, dass man jetzt über den Einfluss einer starken Vagusreizung auf das Herz etwas mehr weiss als vor über dreissig Jahren. Es könnten aber noch andere Gründe hinzukommen. Einmal hatten wir auch am Warmblüterherz zunächst zu beweisen, dass das Physostigmin die Vagi nicht lähmt. Das liess sich freilich hier sofort und sehr leicht darthun, da die Vagusreizung in der Physostigminwirkung nicht, wie beim Frosch, erfolglos wird.

Sodann beobachteten wir bei unseren Blutdruckversuchen hauptsächlich zwei Momente der Physostigminwirkung: das Herz schlägt langsamer und kräftiger und der Blutdruck kann, wenigstens zeitweilig, erhöht werden. Die erstere Erscheinung liesse sich natürlich mit einer Vagusreizung in Einklang bringen, die letztere aber nicht, und da das Physostigmin, was **Winterberg** ja bestätigt hat, den Puls auch am atropinisirten Herzen verlangsamte, so konnten wir nach der damaligen allgemeinen Voraussetzung nicht schliessen, dass die Verlangsamung auf einer Vagusreizung beruhe. Die Verhältnisse des Blutdrucks gestalten sich in der Physostigminwirkung complicirter, weil Einflüsse vom centralen Nervensystem aus durch die Vasomotoren etc. hinzukommen können, so dass grössere Dosen den Blutdruck nachträglich zu erniedrigen scheinen.

Winterberg schliesst übrigens (Punkt 7 seiner Conclusionen), dass das Physostigmin wahrscheinlich auch eine „directe Reizwirkung auf das Herz“ besitze, und ich glaube ihm darin beistimmen zu müssen. Das würde sich übrigens meines Erachtens am besten am isolirten Warmblüterherzen entscheiden lassen. Therapeutisch wäre wohl das Physostigmin nicht nur bei tachykardischen Anfällen, die auf primärer Herabsetzung des Vagustonus beruhen, sondern wahrscheinlich auch als ein Herzanalepticum brauchbar, wenn es eben nicht durch die schlimmen Wirkungen vom Centralnervensystem her so bald gefährlich würde. Durch Morphin lassen sich diese Wirkungen zum Theil beseitigen, soweit sie erregende sind, aber sie können leider rasch zu lähmenden werden.

Zur Entscheidung der wichtigen principiellen Frage, von der ich oben ausgegangen bin, ist aber von erheblicher Bedeutung der Punkt 8 der Conclusionen Winterberg's: darnach wird nämlich innerhalb gewisser Grenzen nicht nur die Atropin- und Curare-, sondern auch die Nikotinlähmung des Vagus durch Physostigmin aufgehoben. Hier kann es sich doch nur um den nämlichen Nervenapparat handeln und das Physostigmin bleibt also auch hier Sieger über die lähmenden Gifte, genau wie an den willkürlichen Muskeln gegenüber dem Curare. Damit wäre die frühere principielle Auffassung, dass solches nicht möglich sei, widerlegt und damit fiele zugleich auch der Zwang, die Physostigminwirkung als directe Muskelwirkung zu deuten, weg. Auffallend bleibt indes, dass sowohl Pal wie Rothberger betonen, das Physostigmin sei ein directer Antagonist des Curares, aber nicht des Atropins, während Witkowski und ich und viele anderen Beobachter eher das Umgekehrte beobachteten. Da ist unzweifelhaft noch ein gewisser Widerspruch im Thatsächlichen vorhanden und das bringt mich immer wieder auf Zweifel an der vollen Identität der Präparate, mag aber vielleicht auch an gewissen Verschiedenheiten der Versuchsbedingungen liegen.

Wie dem aber auch sein mag, so viel scheint doch zweifellos festgestellt zu sein, dass das Physostigmin bei bestimmten Combinationen dem den gleichen Nervenapparat lähmenden Gifte gegenüber Sieger bleibt. Damit gewinnt die Physostigminwirkung überhaupt ein besonderes Interesse. Man kann vielleicht nicht sagen, dass es in diesem seinem Verhalten einzig dasteht, aber der Fall ist doch ein verhältnissmässig seltener, und andere den Nervenapparat erregende Gifte, wie Muskarin etc., vermögen es eben nicht. Warum verhält sich gerade das Physostigmin so? Hier wäre in der That die Beantwortung der Frage nach dem Warum? von grösster Bedeutung.

Mit der thatsächlichen Anerkennung eines solchen Verhaltens des Physostigmins fällt aber auch der Zwang zur Annahme einer directen Muskelwirkung weg und fällt auch die früher allgemein acceptirte principielle Auffassung, von der ich bei meinen Darlegungen ausgegangen bin. Berücksichtigt man das antagonistische Verhalten im Einzelnen, so gewinnt man in der That den Eindruck, als ob das erregende und das lähmende Gift sich um den Nervenapparat, auf den sie einwirken,

stritten, und dass es abgesehen von den Dosirungsverhältnissen auch von sonstigen Umständen abhängt, wer zeitweilig Sieger bleibt. Rothberger beobachtete, dass der durch Curare inactiv gemachte Muskel durch Physostigmin wieder zur Function gebracht wird, am leichtesten das Zwerchfell, aber auch alle sonstigen willkürlichen Muskeln, die dann durch erneute Curarisirung wieder inactiv werden. Das zuletzt zugeführte Gift erringt also einen gewissen Vorrang, durchaus analog dem, was ich in Betreff des Verhältnisses: Physostigmin zu Atropin an der Iris beobachtet habe. Giebt man das erregende und lähmende Mittel zugleich gemengt, so überwiegt erheblich das letztere. Die beiden Gifte wirken aber auf einander — im Reagenzglase — chemisch gar nicht ein und es ist höchst unwahrscheinlich, dass sie in dem lebenden Organe direct auf einander einwirken. Man kann nur annehmen, dass das zuletzt zugeführte das erste verdrängt, und war das erste das lähmende, so kann eben die verloren gegangene Function wieder restituirt werden.

So hat uns die ungemein interessante Wirkung des Physostigmins auf muskuläre Organe werthvolle Aufschlüsse gegeben und eine nicht unerhebliche Modificirung eines principiell-pharmakologischen Auffassung veranlasst. Immerhin muss man zugeben, dass der Beweis, dass das Physostigmin nicht auch auf muskuläre Elemente selbst einwirkt, bisher noch nicht strict hat geführt werden können: ich vermag denselben auch nicht mit Sicherheit aus den Versuchen von Rothberger zu entnehmen, obschon er selbst den Schluss zieht, dass Curare und Physostigmin auf den nämlichen Angriffspunkt einwirken, was dann natürlich nur der motorische Nervenendapparat sein könnte.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

Fig.

55 60

35 40 45

Taf. I.

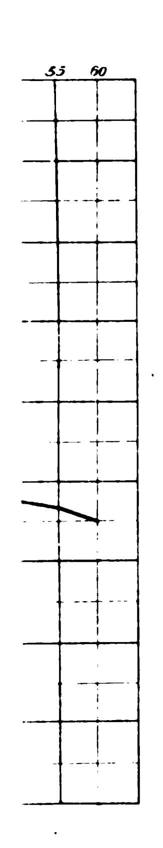


Fig. 4.

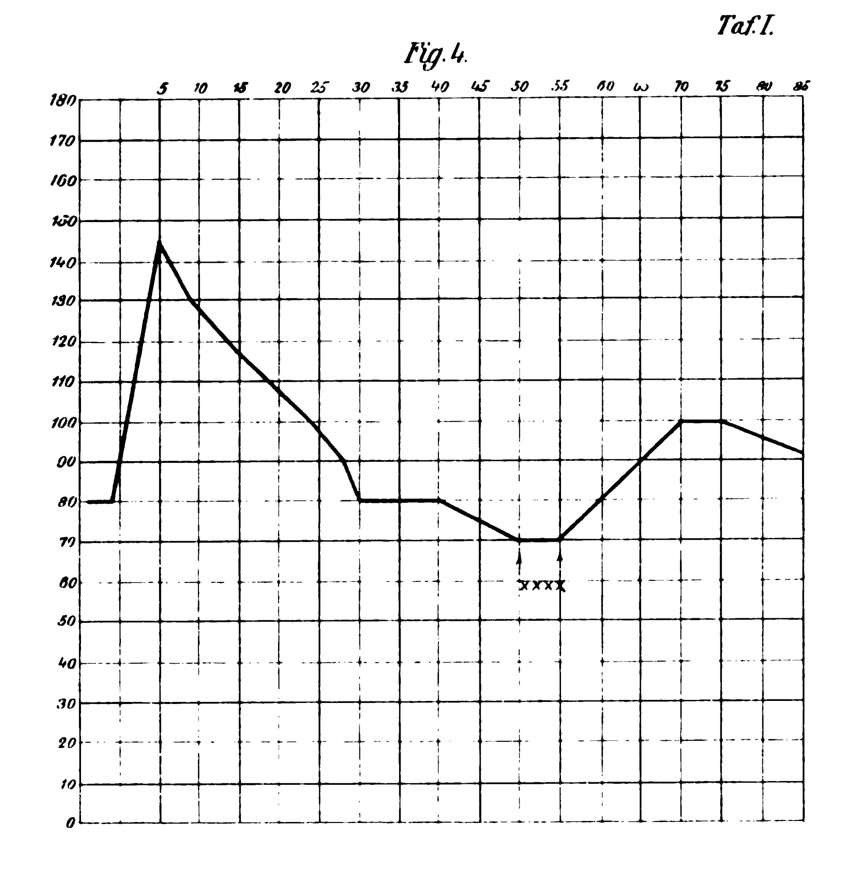


Fig. 7.

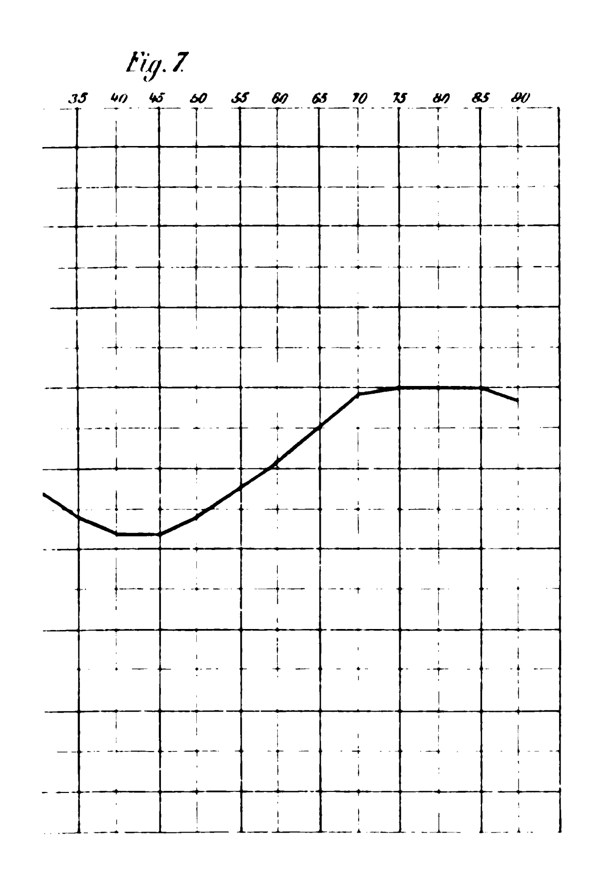
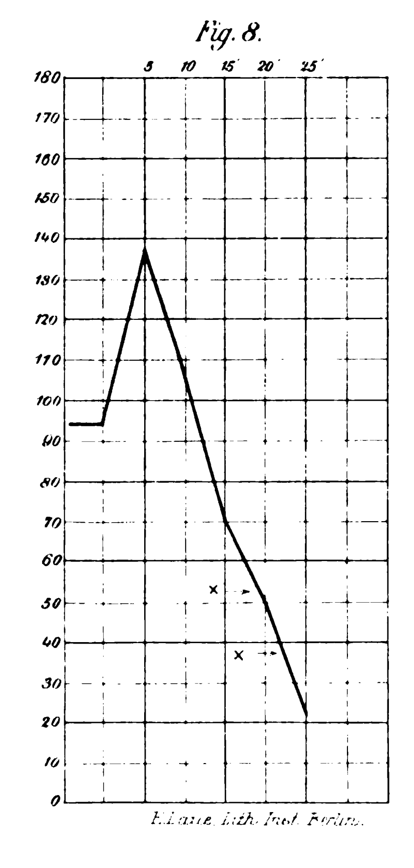
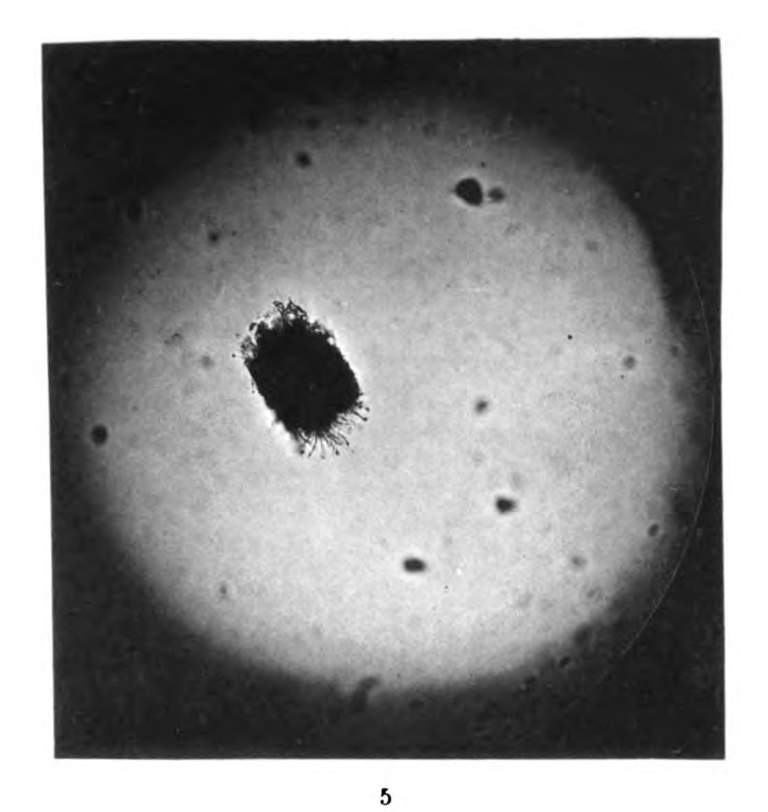


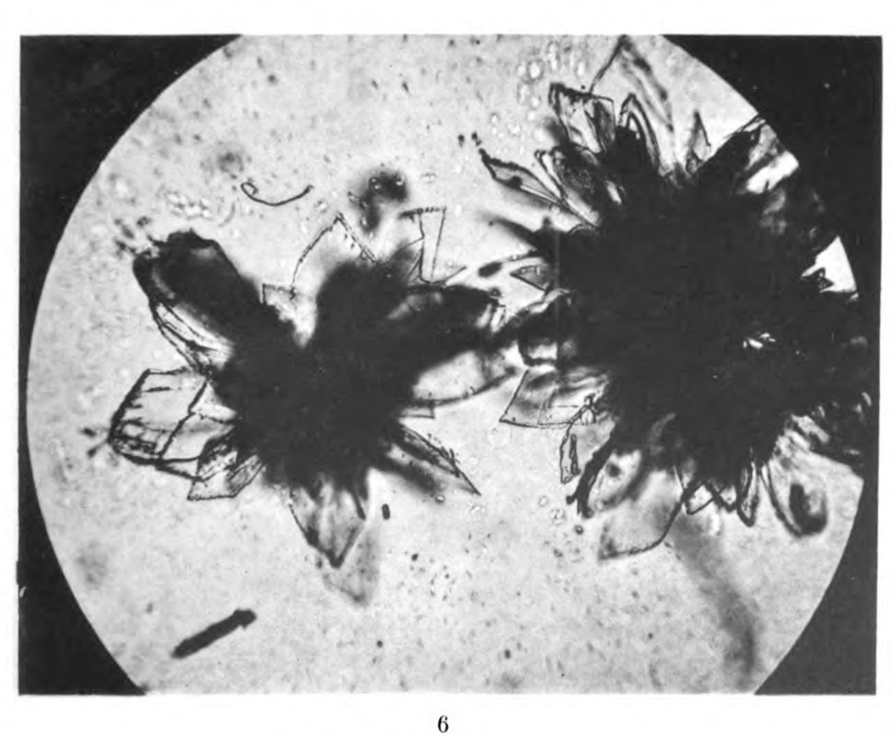
Fig. 8.



E. Laue, Lith. Inst. Berlin.



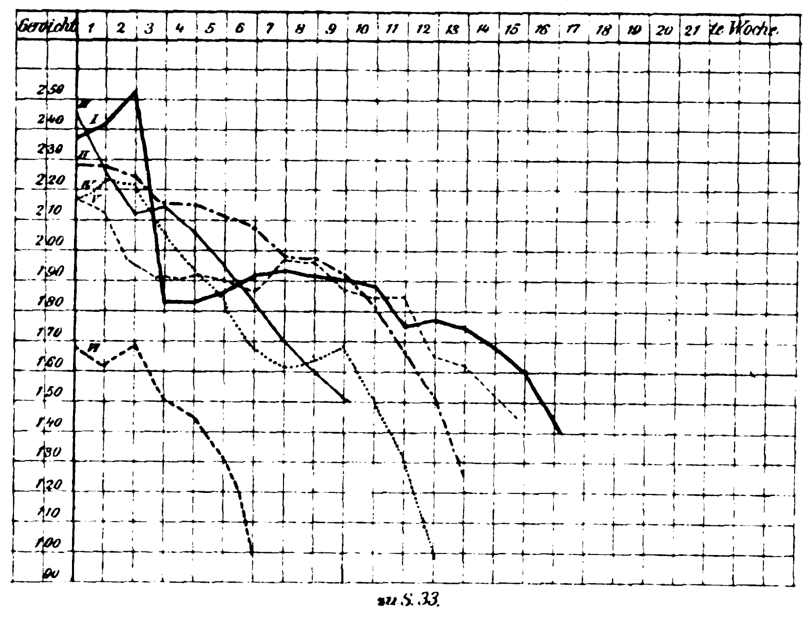
5



6

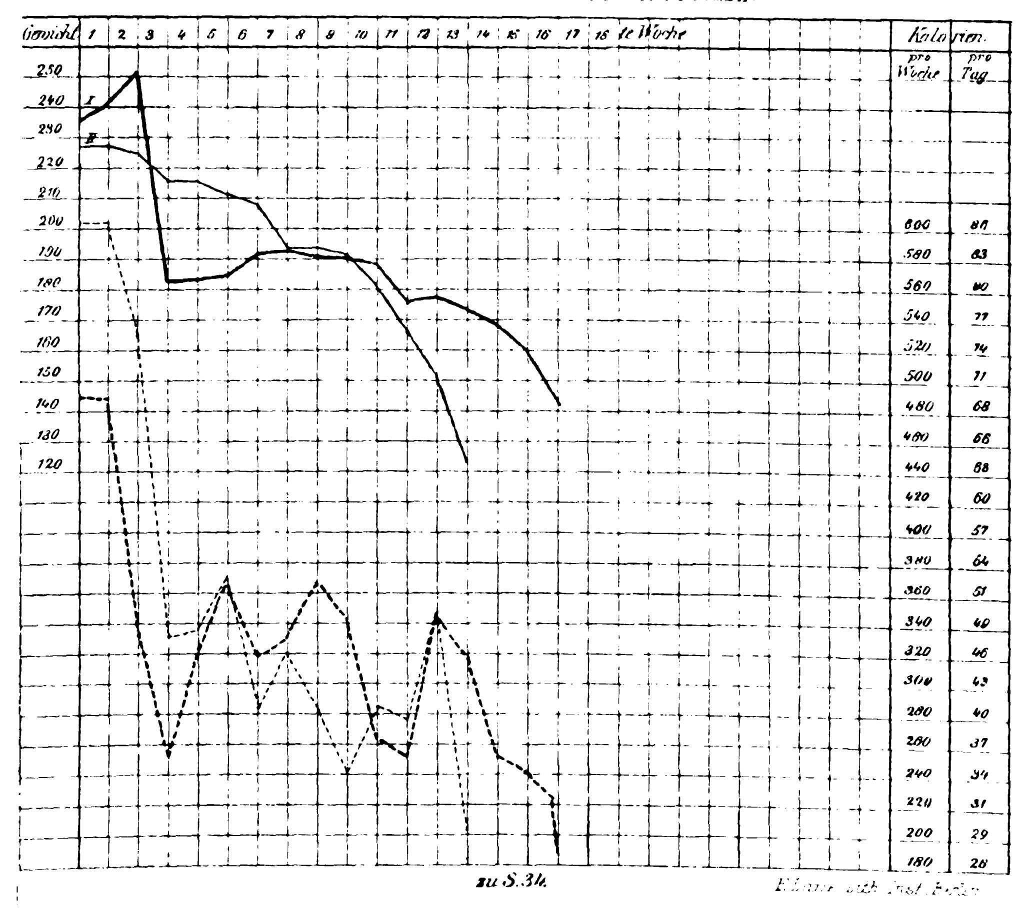
Lichtdruck von Albert Frisch, Berlin W.

Gewichtskurven der Universalratten.



zu S. 33.

Gewichts- und Kalorienkurven von Ratte I und II.



zu S. 34.



XVIII.

Aus der I. medicinischen Universitätsklinik in Wien.

Zur Aetiologie und Pathogenese der Tetanie[1]).

Von

Dr. **Carl Rudinger.**

v. Frankl-Hochwart nimmt auch in der letzten Auflage seiner Monographie „Die Tetanie der Erwachsenen" die Art des Vorkommens dieses Prozesses zur Grundlage einer Eintheilung, die das klinisch einheitliche Krankheitsbild in 7 Typen auflöst[2]). Die Voraussetzung, dass dieses Eintheilungsprinzip der ätiologischen Forschung dienen könnte, hat sich bis heute nicht erfüllt; dagegen erscheint mir die Bemerkung statthaft, dass die Ueberschätzung des Grundleidens bei einzelnen Formen wenigstens zur Negation der Selbstständigkeit der Tetanie geführt hat, ohne dass die Erklärungsversuche diesem Vorgange eine genügende Stütze hätten geben können.

Besonders betont erscheinen diese Verhältnisse bei der sogenannten Tetania gastrica. Eine ganze Anzahl von Hypothesen soll die Abhängigkeit des Krampfes von dem Magen- resp. Darmleiden beweisen. Aber wie widersprechend alle diese Hypothesen sind, und namentlich wie wenig befriedigende Aufklärung sie insgesammt geben können, haben Jonas und ich in einer kritischen Besprechung der Tetanietheorien dieser Art gezeigt und gleichzeitig darauf hingewiesen, dass man bei Berücksichtigung der später zu besprechenden Momente direkt gezwungen ist, die Tetanie als einen selbstständigen Process anzusprechen.

Und wie bei der Magendilatationstetanie begnügte man sich bei den

1) Nach einem Vortrage in der Wiener Gesellschaft für innere Medicin am 7. November 1907.

2) I. Die Tetanie bei sonst gesunden Individuen (idiopathische Tetanie).
II. Die Tetanie bei Magen- und Darmaffectionen.
III. Die Tetanie bei acuten Infectionskrankheiten.
IV. Die seltenen Formen der Tetanien nach Vergiftungen mit eingeführten Substanzen.
V. Die Tetanie der Maternität.
VI. Die Tetanie nach Kropf-(Epithelkörperchen)Exstirpation und die bei Schilddrüsenmangel (?).
VII. Die Tetanie im Zusammenhange mit anderen Nervenkrankheiten.



übrigen Formen mit dem post hoc ergo propter hoc, um zu einer Aetiologie zu gelangen. Dieser Schluss ist aber nur für die nach Kropfexstirpation auftretende Tetanie berechtigt. Von Nathan Weiss zuerst in Verbindung gebracht mit dem operativen Eingriff, wurde ihre Abhängigkeit von den Epithelkörperchen erst in den letzten Jahren erwiesen. Diese Beziehungen sind so sichergestellt, dass es mir überflüssig erscheint, auf die Bedeutung noch näher einzugehen, die man vor dieser Erkenntniss der Schilddrüse für das Zustandekommen der Tetanie beigelegt hat.

Im Thierexperiment haben seit Vassale und Generali viele Untersucher Tetanie im Anschlusse an die isolirte Exstirpation der Epithelkörperchen auftreten gesehen. Eine vollständige Parathyreoidektomie lässt mit absoluter Sicherheit in jedem einzelnen Falle tetanische Krämpfe erwarten, die, wie die Erfahrung lehrt, wenigstens bei einzelnen Thierarten einen tödtlichen Ausgang nehmen. Nicht so constant ist der Ausfall der partiellen Parathyreoidektomie; doch auch hier treten gelegentlich ohne greifbare äussere Ursache vorübergehend tetanische Anfälle auf.

Ueber die Art des Zusammenhanges zwischen Epithelkörperchen und Tetanie ist heute folgende, schon von Vassale inaugurirte Vorstellung wohl die gangbare:

Die Epithelkörperchen sind entgiftende Organe. Ihre hauptsächliche Funktion besteht darin, gewisse, vornehmlich das Nervensystem schädigende Gifte zu neutralisiren. Der tetanische Krampf ist also das Resultat zweier Factoren: der Functionsschädigung der Epithelkörperchen und eines bekannten oder supponirten Giftes. Der erste Faktor allein genügt für das Zustandekommen des tetanischen Anfalles nicht, er setzt aber die Disposition und verräth sich durch die Zeichen, die das Bild der latenten Tetanie ausmachen. Der zweite Faktor — das Gift jeder Art — löst den tetanischen Anfall aus.[1])

Die Regelmässigkeit tetanischer Anfälle aber bei graviden partiell parathyreoidektomirten Thieren legt den Gedanken nahe, auch diese Form der Tetanie mit dem Epithelkörperchenverlust in Zusammenhang zu bringen. Der Einwand, dass der Schluss von dem Einflusse der Gravidität auf das Zustandekommen der tetanischen Krämpfe nicht zwingend ist, da dieselben ja auch sonst scheinbar spontan auftreten, wird durch eine Beobachtung Erdheim's widerlegt. Eine Ratte, die partiell parathyreoidektomirt wurde, blieb bis zum Eintritt der Gravidität gesund. In diesem Zustande acquirirte das Thier tetanische Krämpfe, die mit dem Abschluss der Gravidität durch Abortus prompt schwinden. Beobachtungen, die Adler und Thaler unter gleichen Verhältnissen an einer grösseren Anzahl von Thieren angestellt haben, stützen durch den vollständig übereinstimmenden Ausfall den Befund Erdheim's. Wenn ferner eine Hündin, der Vassale drei Epithelkörperchen entfernt hat, während der ganzen Dauer der Laktation tetanische Anfälle hatte, die mit der Unterbrechung des Sauggeschäftes plötzlich schwanden, so wird man nur

1) Bei der spontanen Tetanie nach partieller Epithelkörperexstirpation bleibt das auslösende Moment in der Regel unbekannt.



schwer den Einfluss der Laktation auf das Zustandekommen der Krämpfe bei einem disponirten Thiere negiren können.

So hat also das Experiment für zwei Formen der Tetanie die ätiologische Basis geschaffen. Einen vollständig übereinstimmenden Vergleich mit diesen Verhältnissen lässt die menschliche Tetanie nur in einer Form zu. — Es ist dies die unbewusste oder ungewollte Mitentfernung von Epithelkörperchen bei der Schilddrüsenoperation. Es genügt wohl, dass ich auf die überzeugenden Ausführungen von Pineles verweise, die die leichte Möglichkeit und grosse Wahrscheinlichkeit einer Mitentfernung von Epithelkörperchen in allen jenen Fällen betonen, bei denen sich nach Strumaoperationen Tetanie einstellte, und deren Folgerichtigkeit in den Ergebnissen der genauen anatomisch-histologischen Untersuchungen Erdheim's eine ausgiebige Bestätigung findet.

Stellt das Experiment und der chirurgische Eingriff eine Volumsverminderung des funktionsfähigen Epithelkörpergewebes durch Entfernung ganzer Epithelkörperchen dar, so finden wir dasselbe Resultat in einem, wenn der Ausdruck gestattet ist, zarter ausgeführten natürlichen Experiment bei der Kindertetanie.

Erdheim fand bei Kindern, die zu Lebzeiten Tetanie aufgewiesen hatten, Blutungen oder Reste derselben, Blutpigment, im Parenchym der Epithelkörperchen. Für die Deutung dieses Befundes ist gewiss entscheidend, dass Erdheim mit der theoretisch fundirten Erwartung Veränderungen dieser Organe zu finden, an die Untersuchung der Drüsen ging. Wer aber sonst noch an ihren Beziehungen zu der Kindertetanie zweifeln wollte, wird den Untersuchungen Yanase's, die eine folgerichtige Ausnützung der Erfahrungen Erdheim's darstellen, überzeugende Beweiskraft nicht absprechen können.

Yanase prüfte intra vitam die elektrische Erregbarkeit bei einer grossen Zahl von Kindern ohne Rücksicht auf das Krankheitsbild und verglich die Befunde in den verfügbaren Fällen mit den Ergebnissen der histologischen Untersuchung der Epithelkörperchen. Er kam zu der fast nicht mehr überraschenden Thatsache, dass der normalen elektrischen Erregbarkeit eine normale Beschaffenheit der Epithelkörperchen entsprach. Dagegen hatten alle Kinder unter einem Jahre, die eine elektrische Uebererregbarkeit der Nerven aufgewiesen hatten, Blutungen in das Parenchym der Epithelkörperchen, Blutungen, deren Ausdehnung parallel ging dem Grade der elektrischen Uebererregbarkeit. Jenseits des ersten Lebensjahres fänden sich Reste von Blutungen, in einzelnen Fällen war der Befund ein normaler. Es sei schon hier hervorgehoben, dass zwischen hochgradiger Veränderung und histologisch normaler Beschaffenheit der Epithelkörperchen die Quantität des Blutpigmentes einen ganz allmählichen Uebergang erkennen lässt. Da nun nach den Erfahrungen Erdheim's und Yanase's die Blutung — sie erfolgt nach der Anschauung der beiden Autoren in der ersten Zeit des extrauterinen Lebens — während des ersten Lebensjahres zur Resorption gelangt, so ist damit die Annahme gerechtfertigt, dass die histologisch unverändert gefundenen Epithelkörperchen vorher durch Blutungen geschädigt sein könnten. Dass aber auch im späteren Kindesalter solche Veränderungen vorkommen,



demonstriren zwei Fälle Yanase's, ein $2^1/_2$jähriges und ein 12 Jahre altes Kind, die unter Convulsionen tetanischen Charakters ad finem gekommen waren. In beiden Fällen war Blutpigment in den Epithelkörperchen nachweisbar.

Eine besondere Bedeutung gibt den Befunden Yanase's die Berücksichtigung des Umstandes, dass eine grosse Zahl der untersuchten Kinder nur die Zeichen latenter Tetanie bot. Der Nachweis derselben ist meist ein zufälliger. Die Zeichen der latenten Tetanie müssen direkt gesucht werden, sonst entgehen sie der Beobachtung. So sind also Befunde von Veränderungen der Epithelkörperchen, die, wie es in den Publikationen in der Regel heisst, ohne Zeichen der Tetanie — i. e. im gewöhnlichen Sprachgebrauch ohne Krämpfe — einhergingen, keineswegs als Gegenbeweis für die den Epithelkörperchen supponirte funktionelle Bedeutung zu verwerthen. Solange man nicht in jedem einzelnen Falle sein Augenmerk auf die latente Tetanie richtet, solange darf man aus dem zufälligen Befunde an den Epithelkörperchen keinen Zweifel an den Beziehungen dieser Organe zur Tetanie construiren.

In den letzten Jahren häufen sich die Berichte über Befunde von Tuberkulose der Epithelkörperchen (Benjamins, Schmorl, Königstein, Pepere, Carnot und Delion, Stumme). Die letzten zwei Autoren berichten über Tetaniesymptome, die bei den Kranken nachgewiesen werden konnten. Im Falle Stumme's bestand das Chvostek'sche Phänomen. Dieser Fall bietet ein besonderes Interesse, weil er eine Basedowkranke betraf, die einer Strumektomie unterzogen wurde. Das Facialisphänomen war vor der Operation schon nachweisbar und überdauerte dieselbe, während die Basedowsymptome bei der 5 Monate später angestellten Untersuchung eine wesentliche Besserung des Zustandes verriethen. Bei der Untersuchung der entfernten Strumapartie wurde ein makroskopisch scheinbar normales Epithelkörperchen gefunden, das mikroskopisch im Centrum einen käsigen Herd erkennen liess. Bei dieser Gelegenheit möchte ich auf die Häufigkeit des Chvostek'schen Phänomens bei Phthisikern hinweisen. v. Frankl-Hochwart hob diese Coincidenz als erster hervor; Schlesinger fand es bei 133 Tuberkulösen 64 mal und hält es geradezu für ein Frühsymptom der Lungentuberkulose. Ich glaube aber, dass man mit Rücksicht auf den eben geschilderten Befund dieses Zeichen doch der Tetanie wird zurechnen müssen, wie es in letzter Zeit mit starker Betonung Chvostek unter Anlehnung an diesen Fall thut.

Die Patientin von Carnot und Delion wies in den letzten Tagen typische tetanische Krämpfe auf. Die histologische Untersuchung der Epithelkörperchen ergab tuberkulöse Veränderungen derselben.

Der wichtigste Schluss, den man aber aus dem Zusammentreffen von latenter oder manifester Tetanie und Tuberkulose der Epithelkörperchen ziehen darf, ist der, dass die Ergebnisse der experimentellen Tetanieforschung ohne jede Einschränkung für die Deutung der menschlichen Tetanie herangezogen werden dürfen. Alle Arten der Epithelkörperchenschädigung — operative Entfernung, Blutung und Tuberkulose — bedeuten eines: eine Verminderung des funktionsfähigen Parenchyms.

Es liegen hier offenbar die Verhältnisse viel klarer und einfacher, als z. B. bei den Schilddrüsenprocessen. Nichts lässt sich gegen den Gedanken einwenden, dass die Tetanie oder wenigstens die Disposition zu derselben eine Folge quantitativer Veränderungen der Epithelkörperchen ist, ein Effekt, der sich im Experiment sehr leicht erreichen lässt.

Unter dieser Beleuchtung gewinnen die Versuche von Erdheim, Thaler und Adler wesentlich an Bedeutung. Sie beweisen, dass die Gravidität eines der vielen Momente darstellt, die den tetanischen Krampf auslösen können. Ganz analoge Fälle finden sich aber auch in der menschlichen Pathologie. Frauen, die nach Strumektomie eine passagere Tetanie acquirirt haben oder tetaniefrei geblieben sind, weisen in der Gravidität eine Exacerbation oder erstmaliges Auftreten der tetanischen Krämpfe auf. Lässt sich die Thatsache auch nicht verschleiern, dass es sich um parathyreoprive Formen handelt, so ist doch die Frage gestattet, ob man aus der Unmöglichkeit in vivo eine organische Veränderung der Epithelkörperchen nachzuweisen das Recht beziehen darf zu der Annahme, dass dieselben normal sind. Ich glaube, die bisherigen histologischen Befunde sprechen eher für das Gegentheil, und es erscheint mir nicht gewagt, den einzigen Unterschied zwischen der spontanen und der postoperativen Graviditätstetanie darin zu suchen, dass bei der letzten Form die Ursache der Disposition bekannt ist, während bei der ersteren diese selbst nur supponirt wird.

So bleiben denn drei Formen der v. Frankl-Hochwart'schen Tetanieeintheilung übrig, bei denen der Nachweis der Beziehungen zwischen Epithelkörperchen und Tetanie bisher weder durch histologische noch durch experimentelle Befunde erbracht werden konnte: die epidemisch-endemische Tetanie der Handwerker, die Tetanie bei Magen- und Darmaffektionen und die Tetanie nach Vergiftung mit eingeführten Substanzen.

Bezüglich der letzten Form bringen, glaube ich, die Versuche, die ich mit weil. Dr. Arthur Berger im Jahre 1905 begonnen und in diesem Jahre zu Ende geführt habe, einige Aufklärung. Ich will die Resultate nur kurz skizziren, um nicht durch allzulange Ausdehnung der Details den Zusammenhang zu stören.

Dem Versuchsplan lag folgender Gedankengang zu Grunde: Wenn es wahr ist, dass alle Tetanieformen einen pathogenetisch einheitlichen Process darstellen, dann muss es gelingen bei Thieren, die zu Tetanie disponiren, durch alle bisher als ätiologischen Faktoren angesprochenen bekannten Gifte einen Tetanieanfall auszulösen, dagegen muss bei Thieren ohne tetanische Disposition das in gleicher Weise eingeführte Gift die oben erwartete Wirkung vermissen lassen.

Als Versuchsmaterial verwendeten wir Katzen. In leichter Narkose wurde die elektrische Erregbarkeit geprüft, darauf in mehrtägigen Intervallen den Thieren folgende Gifte einverleibt: Calomel per os, Morphium, Atropin, Tuberculin und Ergotin subcutan und Aether durch Inhalation. Die Thiere liessen keine Störung des Befindens erkennen, die elektrische Erregbarkeit blieb unverändert, Trousseau negativ. Nach Exstirpation der beiden äusseren Epithelkörperchen wurden die Thiere einer 14tägigen Beobachtung unterzogen. Anfangs verwendeten wir nur jene Katzen



zu weiteren Versuchen, die kein Zeichen spontaner manifester Tetanie boten. Später verwendete ich auch Thiere, die im Anschluss an die Operation eine passagere Tetanie acquirirt hatten, da die Wirkung des eingeführten Giftes eine eng umschriebene war, und die eventuell auftretenden Krämpfe bei ihrer zeitlichen Begrenzung nur darauf zurückgeführt werden konnten. In der Regel wurden die Katzen erst nach 14 Tagen einer Prüfung der elektrischen Erregbarkeit unterzogen, die nur in leichter Narkose mit der nothwendigen Ruhe durchgeführt werden konnte. Die Untersuchung wurde am Ulnaris angestellt und hatte als Resultat ausnahmslos eine elektrische Ueberregbarkeit hohen Grades. Zum Zwecke des Nachweises, in welchem Zeitpunkt sich dieselbe einstellt, wurde bei einzelnen Thieren die Beobachtungsfrist verkürzt, und so konnte ich schon am Ende der ersten 24 Stunden das Phänomen der elektrischen Uebererregbarkeit constatiren. Normalerweise reagirte der Ulnaris auf K. S. bei 1,2 M. A., auf A. S. bei 2,5—3 M. A. mit minimaler Zuckung. Nach der Operation war bei 0,3 K. S. und 0,7—1,0 A. S. eine deutliche Zuckung nachweisbar. Spontane manifeste Krämpfe wurden in der Zwischenzeit bei der Mehrzahl der Thiere nicht gesehen. Nach Einverleibung der oben eingeführten Gifte zeigten die Thiere schon in den ersten 10 Minuten bis 2 Stunden die ersten Zeichen der Tetanie, die im Verlaufe der nächsten Stunden ihren Höhepunkt erreichte und dann allmählich abklang. Am nächsten Tage war höchstens vereinzeltes Pfötchenschütteln zu sehen. Der Grad der manifesten Tetanie war bei den verschiedenen Thieren ein verschiedener. Einen epileptiformen Anfall habe ich mit absoluter Sicherheit eigentlich nicht gesehen. Ein einziges Thier stürzte beim Erwachen aus einer sehr tiefen, lange dauernden Narkose, in deren Verlaufe das Thier mehrmals asphyktisch geworden war, nach einigen unsicheren Schritten plötzlich zusammen, wies klonisch-tonische Zuckungen auf, reagirte nicht auf Schieben und Stossen. Die Pupillen waren stark dilatirt. Der Anfall dauerte fast $^3/_4$ Minuten. So ähnlich der Anfall einem epileptischen auch war, so möchte ich ihn doch nicht damit identificiren, da mir die Nähe der Narkose an der Bewusstlosigkeit wenigstens mitschuldig zu sein scheint. Sonst sah ich als schwersten Grad des tetanischen Krampfes das Auftreten am Fussrücken recht häufig.

Diarrhoen nach Milchgenuss oder Einführung von Phenolphthalein blieben ohne jeden Einfluss; desgleichen traten nach Injektion von 15 bis 20 ccm Serum oder nativen Blutes tetaniekranker Arbeiter Krämpfe nicht auf. Es entsprach dies unseren Erwartungen; denn erstens glaubten wir doch die Menge des einzuführenden Blutes beschränken zu müssen und begaben uns damit der Möglichkeit, eine genügende Toxindosis dem thierischen Organismus einzuverleiben, und zweitens dürfte die in einem Zeitpunkte in der Blutbahn circulierende Toxinmenge an und für sich keine zu bedeutende sein; es scheint sich um einen Nachschub von Toxinen aus irgend einer Quelle zu handeln, sonst wäre der intermittirende Charakter der Krämpfe schwer zu verstehen.

Die Resultate dieser Versuche kurz zusammengefasst ergeben also: Bei Thieren mit tetanischer Disposition, jedoch ohne manifeste Krämpfe,

gelingt es durch Einverleibung verschiedener Gifte einen tetanischen Krampfanfall auszulösen. Dieses Ergebnis deckt sich vollständig mit den Voraussetzungen, mit denen wir an die Versuche gegangen waren. Das Experiment hat also die Zugehörigkeit einer neuen Tetaniegruppe — die seltenen Tetanien durch Vergiftung mit eingeführten Substanzen — zur Tetanie aus Insufficienz der Epithelkörperchen erwiesen, und ich stehe nicht an, diese Erfahrung auf die menschliche Tetanie zu übertragen.

So zieht sich immer enger der Kreis um jene Gruppen von Tetanie, bei denen der direkte Nachweis zwischen Beziehungen der Epithelkörperchen zur Tetanie noch nicht erbracht ist. Die ätiologische Forschung hat bisher aber soviel Positives gebracht, dass es mir heute ein viel geringeres Wagnis erscheint zu wiederholen, was Pineles vor einigen Jahren mit grosser Schärfe vorgebracht hat, ohne jedoch trotz der guten theoretischen Fundirung die allgemeine Zustimmung erlangt zu haben. Heute erscheint die Wahrheit seiner These durch die experimentellen und anatomischen Befunde sehr gestützt, die lautet: Die verschiedenen Tetanieformen stellen pathogenetisch einen einheitlichen Prozess dar, dem eine Insufficienz der Epithelkörperchen zu Grunde liegt. Die Ursache derselben, also die Aetiologie im engen Sinne, kann eine verschiedene sein, für die Pathogenese des Processes ist das ganz irrelevant. Diesen theoretischen Ausführungen geben die histologischen und experimentellen Ergebnisse die thatsächliche Grundlage.

Für die Zugehörigkeit der epidemisch-endemischen Arbeitertetanie und der gastrischen Tetanie zu der Tetanie aus Insufficienz der Epithelkörperchen spricht, wie dies Jeandelize schon ausführt, die vollständige Uebereinstimmung des Symptomencomplexes, der das Krankheitsbild begrenzt; ferner spricht dafür der Einfluss der Oertlichkeit und der Jahreszeit. Das sind zwei Momente, die allen Tetaniegruppen gemein sind, und die sogar sehr deutlich selbst bei den Fällen nach Kropfexstirpation hervortreten, bei denen man von vornherein eine Abhängigkeit von Zeit und Ort am wenigsten erwarten würde.

Bezüglich der Magendilatationstetanie liegen negative histologische Befunde seitens Erdheim vor, der auch die Veränderungen, welche Mac Callum bei einem Falle von Magentetanie an den Epithelkörperchen fand, als nicht ausreichend erklärte, um daraus eine Insufficienz der Epithelkörperchen zu deduciren. Erdheim glaubt den Widerspruch so aufklären zu können, dass er annimmt, es bestehe in diesen Fällen nur eine relative Insufficienz der Epithelkörperchen. Ihre Function sei für normale Verhältnisse ausreichend, werde aber bei der plötzlichen Ueberschwemmung des Organismus mit Darmgiften unzureichend. Ich glaube, dass man zu dieser Concession gar nicht gezwungen ist, denn erstens erscheint es, wie Escherich sagt, unzulässig, den hypothetischen Darmgiften neben so vielen anderen auch noch diese eigenartige, scharf charakterisirte Wirkung zuzuschreiben, andererseits wäre die Seltenheit der Tetanie bei Magen- und Darmerkrankungen nicht zu verstehen und besonders, warum Ort und Zeit auch bei dieser Form der Tetanie eine so bestimmende Rolle spielt.



Von 33 Kranken — diese Statistik ist der Monographie von v. Frankl-Hochwart entnommen — entfielen auf die tetaniereichen Monate November bis April 82 pCt., auf die Sommermonate (April bis Oktober) 18 pCt. v. Frankl-Hochwart hebt diese in ihrer Bedeutung vielfach unterschätzte Thatsache hervor. Jonas und ich haben in Anlehnung an diese Forschungsrichtung das Material gesichtet und auf den auffälligen Umstand hingewiesen, dass es Fälle von recidivirender Magentetanie gibt, die mit Ueberspringung der tetaniearmen Sommermonate im Frühjahr und Spätherbst Krampfanfälle zeigen. „Es wäre" — sagt v. Frankl-Hochwart — „ja doch nicht unmöglich, dass auch der Ausbruch dieser Formen von einem uns unbekannten Agens abhängt?"

Die Annahme einer specifischen Disposition passt sich viel besser dem Charakter des Processes an, als die Annahme, dass die Ursache in der Wirkung nicht fassbarer Darmgifte zu suchen sei, deren Production ja doch nur von der chronischen Darmveränderung abhängt und nicht von der Jahreszeit. Für die negativen Befunde Erdheim's an den Epithelkörperchen will ich bei der Besprechung der letzten Form der Tetanie — der epidemisch-endemischen der Handwerker — eine Erklärung zu geben versuchen.

Auch bei der Arbeitertetanie ist eine strenge Scheidung zwischen Disposition und auslösenden Factoren einzuhalten. Einen günstigen Ausgangspunkt für die Beurtheilung dieser Momente scheinen mir jene Fälle zu bieten, bei denen es zu einer Concurrenz verschiedener auslösender Processe kommt. Fälle dieser Art sind nicht zu selten, als Paradigma sei eine Beobachtung Chvostek's hier kurz angeführt. Im Jänner acquirirt eine Dienstmagd im Anschluss an einen fieberhaften Magenprocess eine typische Tetanie. Nach Abklingen der Erscheinungen treten 3 Wochen später intermenstruell abermals Krämpfe auf, die einen Tag anhalten. Eine 10 Tage später applicirte Tuberculininjection löst auf der Höhe der Temperatursteigerung einen neuerlichen Anfall aus. Nach einem krampffreien Intervall von einigen Tagen erkrankt die Patientin an einer Angina, die 4 Tage dauert und in deren Verlaufe gehäufte Anfälle zur Beobachtung kommen. Dann schliessen sich an die Menstruation 14 Tage später neuerliche Krämpfe an.

Die Vielseitigkeit der auslösenden Factoren ist an diesem Falle gerade zur Genüge demonstrirt. Jeder einzelne Krampfanfall reiht den Fall in eine andere Tetaniegruppe ein. Sollte da nicht der Gedanke gerechtfertigt sein, dass es sich nur um eine Coincidenz verschiedener Noxen handelte, die eine bestehende tetanische Disposition manifest werden liessen. Ohne Annahme einer einheitlichen Disposition zur Tetanie ist der Fall nicht verständlich. Die Disposition wäre, wenn ein Analogieschluss hier gestattet ist, der auf anderen Gebieten medicinischer Forschung durchaus nicht so verpönt ist, in einer Insufficienz der Epithelkörperchen zu suchen. Dunkel bleibt allerdings bei der Unmöglichkeit einer directen Inspection dieser Organe in vivo die Ursache der Functionsschädigung. Unberechtigt erscheint mir die Annahme einer Insufficienz der Epithelkörperchen aber durchaus nicht. Es liegen hierfür ziemlich



zahlreiche stützende Befunde vor. Im Falle von Carnot und Delion bestand intra vitam Tetanie, die histologische Untersuchung ergab Tuberculose der Epithelkörperchen. Bei den Fällen von Kindertetanie wurde zu Lebzeiten der Bestand von Veränderungen der Epithelkörperchen auch nur vermuthet; die Nekropsie gab dieser Vermuthung recht. Ist es da so ferne liegend, die Disposition zu tetanischen Krämpfen auch bei der Handwerkertetanie in einer Insufficienz der Epithelkörperchen zu suchen? Ihre Ursache wird intra vitam immer unbekannt bleiben. Die bisherige Erkenntniss gibt uns jedoch das Recht zu behaupten, dass die Ursache der Insufficienz eine vielseitige sein kann. Abgesehen von der Entfernung der Epithelkörperchen beim chirurgischen Eingriff dürfen wir die Tuberculose und die Blutung als Ursachen der Epithelkörperinsufficienz ansprechen. Vielleicht werden sich noch andere Processe finden, die zu einer Destruction der Epithelkörperchen führen, ohne deren Function zu übernehmen, und sicherlich wird es Fälle geben, bei denen die histologische Untersuchung resultatlos bleiben, d. h. eine Veränderung gar nicht nachweisbar sein wird. Zum Verständniss dieser Fälle tragen die Untersuchungen Yanase's wesentlich bei. Sie beweisen, dass eine einmal gesetzte Organveränderung ihren schädigenden Einfluss auf die Function der Epithelkörperchen selbst dann noch nachwirken lässt, wenn eine sehr weit vorgeschrittene Restitution den ursprünglichen Defekt des Parenchyms fast vollständig verdeckt hat. Diese Erscheinung lässt die Vorstellung zu, dass es Noxen geben könnte, die ohne eine histologische Veränderung der Epithelkörperchen zu erzeugen, doch ihre Function angreifen können. Aufgabe der weiteren ätiologischen Forschung könnte es sein, dieser Noxe nachzugehen, ihre Wirkung — das möchte ich aber doch aussprechen — wird bei allen Tetanieformen in einer Insufficienz der Epithelkörperchen ihren Ausdruck finden.

Literatur.

v. Frankl-Hochwart, Die Tetanie der Erwachsenen. Alfred Hölder. 1907.

Rudinger u. Jonas, Ueber das Verhältniss der Tetanie zur Dilatatio ventriculi. Wiener kl. therap. Wochenschr. 1904. No. 1.

Vassale u. Generali, Sugli effeti dell'estirpazione delle ghiandole paratiroidee. Rev. d. pat. nerv. et ment. 1896. Vol. 1. Fasc. 3 e 7.

Nathan Weiss, Ueber Tetanie. Volkmann's klin. Vortr. 1880.

Erdheim, Tetania parathyreopriva. Mitth. aus d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir. XVI. 4 u. 5.

Adler u. Thaler, Discussion zu Erdheim. Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 779.

Pineles, Zur Pathogenese d. Tetanie. Dtsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 85. 1906. p. 491.

Yanase, Ueber Epithelkörperbefunde bei galvanischer Uebererregbarkeit der Kinder. Wiener klin. Wochenschr. 1907. No. 39.

Benjamins, Ueber die Glandulae parathyreoideae. Ziegler's Beiträge. Bd. 31.

Schmorl, Münch. med. Wochenschr. 1907. S. 494.

Königstein, Wiener klin. Wochenschr. 1906. S. 779.



Pepere, Le ghiandole paratiroidee. Turin. 1906.
Carnot u. Delion, Parathyroidite tuberculeuse. C. R. de la Soc. de Biol. LIX.
Stumme, Ein Fall von Basedow mit Tuberculose einer Glandula parathyreoidea. Dtsch. Zeitschr. f. Chir. Bd. 90. 1907.
Schlesinger, Ueber einige Symptome der Tetanie. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 19.
Chvostek, Beiträge zur Lehre von der Tetanie. Wiener klin. Wochensch. 1907. No. 17 u. 21.
Mac Callum, Tumor of the parathyroid gland. The Johns Hopkins Hosp. Bull. 1905. No. 168.
Escherich, Zur Kenntniss der tetanischen Zustände des Kindesalters. Münch. med. Wochenschr. 1907.



XIX.

Aus der II. medicin. Klinik der Universität Berlin.

Zur Stoffwechselpathologie der Gicht.

VII. Mittheilung[1]).

Das Verhalten verfütterter Purinbasen bei der Gicht.

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm.**

(Mit 1 Curve im Text.)

Wir hatten in früheren Versuchen gefunden, dass es sich bei der Gicht (d. h. der sogenannten „Stoffwechselgicht"[2]) um eine Anomalie des ganzen fermentativen Systems der Harnsäurebildung und Harnsäurezerstörung, also des Nucleinstoffwechsels handelt. Diese Anomalie charakterisirt sich durch eine verlangsamte und verringerte Harnsäurebildung und durch eine verlangsamte Harnsäurezerstörung. Die Verlangsamung des Purinstoffwechsels betrifft nicht nur den endogenen Factor der Harnsäurebildung bezw. -Zerstörung, sondern auch den exogenen.

Wir haben in unserer Mittheilung VI unsere diesbezüglichen Ergebnisse zusammengefasst und können auch dort auf deren Begründung verweisen.

Unsere damaligen Versuche waren mit Verfütterung von Nucleinsäure angestellt, indessen schon damals hatten wir betont, dass bei derartigen Versuchen eine Reihe fermentativer intermediärer Processe, die den stufenweisen Abbau der Nucleinsäure bis zur Harnsäure vermittelt, einzeln zu verfolgen ist. So muss die Nucleinsäure durch die Darmwand resorbirt werden, dann in der Darmwand und vielleicht in anderen Organen durch ein Ferment (Nuclease) gespalten werden; die ammoniakhaltigen Basen (Guanin und Adenin) müssen weiter durch ein Ferment (Purindesamidase — Schittenhelm) desamidisirt und das gebildete Xanthin bezw. Hypoxanthin durch eine Xanthinoxydase in Harnsäure übergeführt werden; die Harnsäure wird schliesslich durch ein urikolytisches Ferment wieder zerstört, wobei Harnstoff bezw. Ammoniak ent-

1) Cf. hierzu Brugsch-Schittenhelm, Diese Zeitschrift. 1907. Bd. 4 Mittheilung I—VI, ferner diese Zeitschrift. Bd. 2.

2) Centralbl. für Stoffwechselpathologie. 1907. No. 22.



steht, zum Theil unverändert ausgeschieden. Man hat also eine Summe von fermentativen Processen vor sich, die man im einzelnen nicht beurtheilen kann, wenn man sich auf die Verfolgung des exogenen Purinstoffwechsels nach Verfütterung von Nucleinsäure beschränkt.

Schon damals hoben wir hervor, dass wenn man aus dem sogenannten exogenen Harnsäurestoffwechsel auf den endogenen Harnsäurestoffwechsel Rückschlüsse ziehen will, dass man dann nicht nur versuchen müsste, Anhaltspunkte über die Harnsäureelimination zu gewinnen, sondern auch über die Harnsäurezerstörung und über die Grösse der Harnsäurebildung.

Wir hoben hervor, dass die Grösse der Harnsäurebildung sich in detaillirter Weise dadurch zeigen liesse, dass man statt Nucleinsäure Xanthin, Hypoxanthin, weiter dann Adenin und Guanin einzeln verfüttert, schliesslich auch methylirte Purine und dass man die Menge der ausgeschiedenen Basen, der Harnsäure und des Harnstoffes bestimmt.

Dieser Aufgabe haben wir uns nachträglich unterzogen und wenn unsere Versuche auch noch nicht als abgeschlossen gelten können, vor allem weil uns das Material zur Verfütterung nicht in so reichlichem Maasse zur Verfügung stand, dass wir unsere Versuche im grossen Maassstabe durchführen konnten, so glauben wir doch, dass die Versuche geeignet sind, unsere Kenntniss vom Wesen der Gicht insofern zu vertiefen, als dadurch der Anfang gemacht ist, gewisse Anhaltspunkte über die Leistung specieller Fermente bei der Gicht im Stoffwechselversuche zu gewinnen.

Unseren Beobachtungen liegen Stoffwechselversuche an einem 48jährigen Kellner zu Grunde.

Diagnose: Arthritis urica. In der Anamnese keine gichtische Heredität. 1890 zum ersten Male typischer Gichtanfall in beiden Grosszehengelenken und im linken Fussgelenke. Seitdem ab und an kleine Tophi an den Ohrmuscheln. Seit 1890 jährlich wiederholt Gichtanfälle. Ende November 1907 letzter Gichtanfall (Grosszehengelenk rechts; Kniegelenk und Fussgelenk rechts, einige Zeit später wird in gleicher Weise auch das linke Bein heimgesucht). Anfang Dezember Einlieferung in die Charité. Während des Aufenthaltes hier (3. Dezember 1907 bis 25. Januar 1908) kein Anfall. Potus (Bier) zugegeben.

Status: mittelgrosser Patient, kräftig gebaut, gutes Fettpolster. Gewicht 76 kg.

Innere Organe ohne Befund. Linke Ohrmuschel zeigt einige kleine stecknadelkopfgrosse, Harnsäure (Murexidprobe) enthaltende Tophi. Urin frei von pathologischen Bestandtheilen.

Der Patient wurde vom 4. Dezember an auf eine purinfreie Diät gesetzt, die etwa 8—8,5 g Stickstoff pro Tag enthält; 3 Tage später wird der Stoffwechselversuch begonnen.

Unser Gichtiker, der sich jenseits des akuten Stadiums befindet, zeigt einen niedrigen endogenen Harnsäurewerth (unternormalen Werth zwischen 0,0—0,3[1]), wie er nach unseren Untersuchungen für die Mehrzahl der Gichtiker charakteristisch ist. Das Verhältniss des Harnsäure-

1) Vergl. Brugsch-Schittenhelm, diese Zeitschrift. Bd. IV. S. 493.



Periode I.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	Ü-N / Basen-N
1	1000	6,16	0,0896	0,2688	0,0056	16
2	1540	7,837	0,0914	0,2742	0,0061	15
3	1210	7,054	0,0996	0,2988	0,0095	10,5
4	1210	7,054	0,0996	0,2988	0,0095	10,5
5	1400	7,560	0,0952	0,2856	0,0080	11,9
		Durchschnitt	0,0951	0,2852	0,0077	

stickstoffes zum Basenstickstoff schwankt über 10, ist also eher hoch, denn niedrig zu bezeichnen (Periode I).

Wir haben nun diesem Gichtiker zunächst in zwei Perioden je 1 g chemisch reinen Hypoxanthins verfüttert[1]).

Periode II.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	Ü-N / Basen-N	
6	1400	7,784	0,1436	0,4308	0,0080	18	1 g Hypoxanthin per os.
7	1250	7,165	0,1006	0.3018	0,0062	16	
8	1400	7,240	0.0948	0,2844	0,0067	14	
9	1440	7,450	0,0887	0,2661	0,0069	13	

Periode III.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	Ü-N / Basen-N	
10	1600	7,846	0,1462	0,4386	0,0082	18	1 g Hypoxanthin per os.
11	1200	7,762	0.0856	0.2568	0.0056	15	
12	1050	7,362	0.0738	0.2314	0.0065	11	
13	740	7,571	0,0786	0,2358	0,0060	12	

Verfolgt man die Harnsäurestickstoffausscheidung in der II. Periode, so erhebt sich der Harnsäurewerth am sechsten Tage, dem Tage, an dem Mittags 12 Uhr 1 g Hypoxanthin verabreicht wurde, auf 0,1436 g; er überragt also um 0,1436—0,0951 g = 0,0485 g den endogenen Harnsäurewerth der Vorperiode I. Am Tage danach übersteigt der Harnsäure-N-Werth noch um 0,1006—0,0951 = 0,0055 den endogenen Harnsäure-N-Werth und am 8. Tage ist der normale endogene Harnsäure-N-Werth wieder erreicht. Es sind mithin im ganzen 0,0540 g Harnsäure-N auf das verfütterte Hypoxanthin zu beziehen. Da 1 g Hypoxanthin = 0,412 g Stickstoff enthält, sind von diesem Hypoxanthin-N 13,1 pCt. als Harnsäure-N wieder zum Vorscheine gekommen. Da sich der Basen-N am Tage und Nachtage der Hypoxanthinverfütterung nicht vermehrt hat (eine renale Retention von Harnsäure müssen wir nach unseren bereits früher

1) Das Hypoxanthin wurde uns in freundlichster Weise von der chemischen Fabrik Böhringer und Söhne in Waldhof bei Mannheim zur Verfügung gestellt.



publicirten Erfahrungen bei der Gicht ablehnen), so bleibt keine andere Erklärung übrig, sofern die Resorption des Hypoxanthins vollständig war, und dafür spricht die Kothanalyse beim nächsten Hypoxanthinversuch in der Periode III, dass die fehlenden 86,9 pCt. des Hypoxanthin-N als Harnstoff bezw. Ammoniak ausgeschieden worden sind.

Ganz ähnlich gestalten sich die Verhältnisse der Hypoxanthinverfütterung am 10. Tage in der Periode III. Es wird hier auf 1 g Hypoxanthin für 0,1462—0,0951 g Ü-N = 0,0511 über den endogenen Werth mehr ausgeschieden, während allerdings der Harnsäure-N-Werth des 11. Tages, also des Nachtages bereits etwas unter dem durchschnittlichen endogenen Werthe der I. Periode liegt. Auch am 11. und 12. Tage zeigt sich der endogene Basenwerth nicht nennenswerth verändert. Es sind also von dem verfütterten Hypoxanthin-N (= 0,412 g N) in der III. Periode als Ü-N 12,4 pCt. wieder zum Vorschein gekommen. Da der Basen-N des Kothes der ganzen III. Periode 0,0336 g N beträgt, so ist anzunehmen, dass das Hypoxanthin hier ganz und gar resorbirt worden ist; wir müssen also schliessen, dass die fehlenden 87,6 pCt. des Hypoxanthin-N als Harnstoff-N bezw. NH_3-N wieder zum Vorschein gekommen sind.

Betrachtet man die Harnsäure-Curve nach der Hypoxanthineinwirkung unter den Gesichtspunkten, unter denen wir früher (l. c.) die Harnsäure- und Basenausscheidung nach Nucleinsäureverfütterung betrachtet haben, so fällt vor allen Dingen die Schnelligkeit auf, mit der das Hypoxanthin in Harnsäure übergeführt wird und ferner die gering anhaltende Nachwirkung auf die Harnsäureausscheidung. Es bleibt dafür keine andere Erklärung übrig als die, dass die Harnsäurebildung aus Hypoxanthin beim Gichtiker relativ schnell vor sich geht. Es ist zweckmässig, hier das Verhalten des Gesunden gegenüber der Hypoxanthinverfütterung entgegenzustellen.

Martin Krüger und Julius Schmid haben s. Zt. sehr exakte Versuche über die Entstehung der Harnsäure aus freien Purinbasen[1]) angestellt und wir führen, um die Verhältnisse der Hypoxanthinfütterung beim Gesunden zu zeigen, den entsprechenden Versuch der Autoren an:

Tag No.	Harnmenge	Ges.-N	Ü-N	Basen-N	Ü-N Basen-N	Bemerkungen.
10	770	10,95	**0,3276**	0,0163	20,1 : 1	Am 10. u. 11. Tage wurden je 1,5 g Hypoxanthin eingegeb.
11	1050	11,64	**0,5409**	0,0184	29,4 : 1	
12	885	10,75	**0,3168**	0,0155	20,4 : 1	
13	780	10,41	**0,1986**	0,0131	15,2 : 1	
14	605	9,68	0,1562	0,0131	11,9 : 1	
15	610	9,31	0,1463	0,0150	9,8 : 1	

Auch hier steigt schon während des ersten Tages der Harnsäurestickstoff auf das Doppelte des normalen endogenen Werthes (0,1533 g) an, erreicht am zweiten Tage sogar den drei- und einhalbfachen Werth, um am dritten Tage auf den des ersten Tages zurückzugehen. Also

1) Kossel's Zeitschrift f. physiol. Chemie. 34. Bd. H. 5 u. 6.



auch hier sehen wir ein schnelles Ansteigen der Harnsäureausscheidung nach der Hypoxanthinverfütterung, was auf eine schnelle Harnsäurebildung aus dem verfütterten Hypoxanthin schliessen lässt. Während aber in unseren Versuchen von dem Hypoxanthin-N nur 13,1 pCt. bezw. 12,6 pCt. als Harnsäure-N ausgeschieden worden sind, zeigen sich in dem angeführten Versuche von Krüger und Schmid 62,3 pCt. des verfütterten Hypoxanthins als Harnsäure-N wieder. Zu einem grossen Theile beruht die Differenz wohl darauf, dass bei Krüger und Schmid 3 g an 2 Tagen verfüttert wurde, wodurch die Harnsäurebildung eine weit grössere und dadurch die Harnsäureausscheidung eine relativ umfangreichere werden musste.

Andererseits berechnen Burian und Schur aus einem Minkowskischen Versuche mit Hypoxanthinverfütterung beim Menschen eine Umwandlung der verfütterten Base in Harnsäure zu 48,6 pCt. Bei Wiederholung des Versuches fanden die Autoren 46,2 pCt. des Hypoxanthins in Harnsäure umgewandelt. Auch diesen Werthen gegenüber bleiben die Harnsäureausscheidungen bei unserm Gichtiker noch niedrige nach der Verfütterung derselben Base. Man könnte vielleicht auf die Vermuthung kommen, dass das Hypoxanthin nur zu einem Theile zu Harnsäure oxydirt und als solche ausgeschieden worden sei, zu einem Theile aber als Hypoxanthin im Körper zurückgehalten sei. Das erscheint uns aber als eine fern abliegende Vermuthung, die umso unwahrscheinlicher wird, wenn man die Purinbasenausscheidung der nächsten Tage nach der Hypoxanthinausscheidung betrachtet, aus der doch hervorgeht, dass freies Hypoxanthin in nennenswerther Menge sich schon einen Tag nach der Hypoxanthinverfütterung nicht mehr im Kreislauf befinden kann, weil mit Wahrscheinlichkeit sonst, sich eine Vermehrung der Basenausscheidung vorfinden müsste (vergl. zum Beispiel hier die von uns angeführte Tabelle von Krüger und Schmid).

Man könnte (in Analogie der von uns früher bei Nucleinsäure gemachten Befunde) auf die Vermuthung kommen, dass sich zwar die Harnsäurebildung aus Hypoxanthin relativ schnell vollzieht, aber immerhin nicht so schnell, dass eine plötzliche Ueberschwemmung des Blutes mit Harnsäure, die aus Hypoxanthin stammt, stattfindet, vielmehr würde die allmählich gebildete Harnsäure, weil sie dem Blute langsamer zufliesst, im grösseren Umfange oxydirt werden können.

Es würde sich dann also um ein gleiches scheinbar paradoxes Verhalten, wie bei der relativ niedrigen Harnsäureausscheidung nach Nucleinsäureverfütterung, handeln, die wir in unseren früheren Untersuchungen aus der verlangsamten Harnsäurebildung erklärt haben (vergl. hierzu unsere Mittheilung III im IV. Bande dieser Zeitschrift).

Wir möchten dieser Annahme folgende Erwägungen entgegenstellen: Zunächst erscheint es uns zweifelhaft, dass wir bei Verfütterung von 1 g Hypoxanthin unter gleichen Verhältnissen beim Gesunden immer ganz ähnliche Werthe der Harnsäureausscheidung antreffen. Finden sich doch bei Nucleinsäureverfütterung selbst beim Gesunden so schwankende Werthe für den exogenen Harnsäure-N, dass es uns gewagt erscheint, bei den wenigen bisher in der Literatur vorliegenden



Versuchen über exogenen Harnsäure-N nach Hypoxanthinverfütterung einen bestimmten „Integrativfactor" aufstellen zu wollen. Hauptsächlich spricht uns aber gegen die obige Annahme die Schnelligkeit der exogenen Harnsäureausscheidung und vor Allem deren Beendigung, die uns ein Maass der Schnelligkeit der Harnsäurebildung aus Hypoxanthin giebt, und da müssen wir doch sagen, dass die Harnsäurebildung aus Hypoxanthin an Schnelligkeit bei der Gicht durchaus nicht dem Versuche am Normalen nachsteht. Der Abbau des Hypoxanthins scheint uns also bei unserem Gichtiker in normaler Weise vor sich zu gehen.

Während bei dem Abbau des Hypoxanthins nur ein oxydirendes Ferment, das das Hypoxanthin zu Harnsäure oxydirt, in Kraft tritt, wobei allerdings die Harnsäure zum Theil noch durch das urikolytische Ferment abgebaut wird, müssen bei dem Abbau des Guanins und des Adenins noch desamidirende Fermente in Kraft treten, so dass die Stufenleiter der Fermente bereits complicirter liegt: Purindesamidase, Xanthinoxydase, urikolytisches Ferment. Wir haben nun auch das Verhalten des Gichtikers gegenüber verfütterten Aminopurinen — Guanin und Adenin — geprüft und möchten, ehe wir unsere Versuche berichten, die in der Literatur niedergelegten Normalversuche hier anführen.

Nachdem Kossel das Adenin bei Hunden verfüttert hatte mit dem Erfolge, dass er einen Theil desselben im Harne wiederfand, untersuchte Minkowski das Adenin auf seine Harnsäure vermehrende Wirkung beim Hunde, indessen ohne eine solche, noch den Uebergang in Allantoin feststellen zu können. Da Adenin beim Hunde starke Entzündungen der Darmschleimhaut, besonders des Duodenum, hervorruft, hatte Minkowski von einer Verfütterung der Base beim Menschen Abstand genommen.

Nachdem Schittenhelm[1]) die relativ geringe Giftigkeit des Adenins bei Kaninchen festgestellt hatte, konnten Krüger und Schmid[2]) die Bedenken, welche Minkowski an der Verfütterung dieser Base am Menschen hinderten, fallen lassen; so stellten die beiden Autoren einen Normalstoffwechselversuch mit Verfütterung von Adenin an, den wir für unseren Versuch durchaus als Normalversuch zu Grunde legen können. Wir führen deswegen die Beobachtung Krüger's und Schmid's genau an:

Tag No.	Harnmenge	Ges.-N	Ü-N	Basen-N	Ü-N / Basen-N	Bemerkungen.
16	680	10,52	**0,1782**	**0,0195**	9,1	0,3 g Adenin.
17	850	11,30	**0,1791**	0,0156	11,5	
18	940	11,30	0,1536	0,0146	10,5	
19	530	8,60	0,1267	0,0161	7,9	
20	840	12,96	**0,2234**	**0,0269**	8,3	3 : 0,2 g Adenin.
21	625	9,85	**0,1777**	0,0144	12,3	
22	785	10,78	**0,1620**	0,0158	10,2	
23	725	10,91	0,1366	0,0144	9,4	

Nach Genuss von 0,3 g Adenin (am 16. Tage) mit einem Gehalte von 0,1554 g Stickstoff sind 0,0507 g der letzteren als Harnsäurestickstoff und 0,0041 g als Basenstickstoff zur Ausscheidung gelangt.

1) Archiv für exper. Path. und Pharm. 1902. Bd. 47. S. 432.

2) l. c.



Im Versuch II am 20. Tage sind von den 0,3108 g Stickstoff der 0,6 g Adenin 0,1032 g als Harnsäurestickstoff und 0,0115 g als Basenstickstoff im Harne wieder erschienen.

In Procenten ausgedrückt sind 32,6—33,0 pCt. des Adenins in Harnsäure übergegangen und 2,6—3,7 pCt. haben jedenfalls unverändert den Organismus passirt.

Nach Krüger und Schmid „ist die Umwandlung des Adenins in Harnsäure thatsächlich eine grössere, als die obigen Zahlen angeben. Denn von den fünf Stickstoffatomen des Adeninmoleküls muss das nach E. Fischer's Nomenclatur in 6-Stellung, und zwar in der Amidogruppe befindliche Atom, da die Oxydation zu Harnsäure sich im menschlichen Organismus unter Erhaltung des Purinkerns vollzieht, abgespalten werden. Daher kommen bei der Berechnung von Adenin auf Harnsäure nur vier Atome des Basenmoleküls in Betracht und sind die erhaltenen Zahlen mit $^5/_4$ zu multipliciren, was die Werthe 40,7 pCt. und 41,2 pCt. ergiebt."

Dem möchten wir nun die Befunde an unseren Gichtikern bei Adeninverfütterung gegenüberstellen.

Periode V.[1]

Tag No.	Urinmenge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
22	1070	7,710	0,0809	0,2427	0,0066	12,3	
23	1120	7,624	0,0815	0,2445	0,0066	12,4	
24	1120	8,01	0,0814	0,2442	0,0082	10,0	
25	1450	7,27	0,0862	0,2586	0,0091	9,5	
26	1275	8,12	0,0855	0,2565	0,0092	9,3	
		Durchschnitt	0,0831	0,2493	0,0080		

Periode VI.

Tag No.	Urinmenge	N	Ü-N	Ü in g	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
27	1240	8,216	**0,104**	**0,372**	0,0210	5,0	0,7 g Adenin.
28	1320	8,026	**0,143**	**0,489**	0,0264	5,5	
29	1260	7,923	**0,124**	**0,462**	0,0182	6,8	
30	1180	8,006	**0,102**	**0,306**	0,0140	7,3	
31	1220	7,764	0,089	0,267	0,0090	9,9	

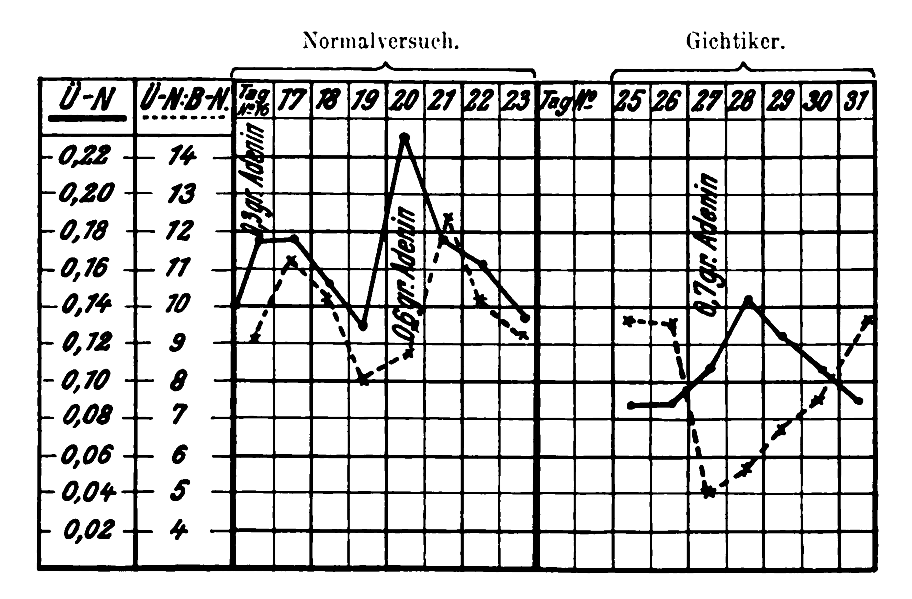
Betrachten wir zunächst die Curve der Harnsäureausscheidung, so sehen wir allerdings den Beginn des Harnsäureanstieges über den mittleren endogenen Werth der Vorperiode bereits am Tage der Adeninverfütterung; beendigt ist die Mehrausscheidung der Harnsäure über diesen endogenen Werth hinaus, erst am 3. Tage nach der Adeninverfütterung, da am 4. Tage danach wieder ungefähr der endogene Harnsäurewerth der Vorperiode erreicht ist.

Die Mehrausscheidung der Harnsäure an dem 27.—31. Tage gegenüber dem endogenen Werth der Vorperiode (0,083 g Ü-N) beträgt 0,147 g Ü-N. Es sind also von den eingenommenen 0,3626 g N der 0,7 g Adenin **40,5** pCt. als Harnsäure-N wieder zum Vorschein gekommen.

1) Die Periode IV ist hier nicht mit aufgeführt worden.

Die Mehrausscheidung der Basen in der Periode VI beträgt gegenüber dem endogenen Basenwerthe der V. Periode insgesammt 0,0486 g Basen-N; es sind also von dem hier per os eingenommenen Adenin-N (0,3626 g) **1,3** pCt. als Basen- (wahrscheinlich Adenin-)N wieder ausgeschieden worden.

Da, wie oben bereits erwähnt, bei der Berechnung von Adenin auf Harnsäure nur vier Atome des Basenmoleküls in Betracht kommt, so muss der für die Harnsäure erhaltene Werth von **40,5** pCt. noch mit $^5/_4$ multiplicirt werden, was alsdann den Werth von **50,63** pCt. aus Adenin gebildeter Harnsäure ergiebt. Diese Werthe stimmen nun auffallend gut mit den von Krüger und Schmid gefundenen Zahlen für den Gesunden überein; indessen, wenn man die zeitliche Folge des Adeninumsatzes aus der Harnsäure- und Basenausscheidung verfolgt, so zeigen sich doch einige wichtige charakteristische Unterschiede, die sich am besten in Curven ausdrücken lassen:



Beim Normalversuch geht der Umsatz des Adenins, d. h. die Harnsäurebildung schneller vor sich als beim Gichtiker, beim Gesunden ist sie schneller beendet. Charakteristisch ist hier besonders die Curve des Quotienten $\frac{\text{Harnsäure-N}}{\text{Basen-N}}$. Beim Gichtiker bleibt nach Adeninverfütterung das Verhältniss weit länger ein engeres als beim Gesunden, ein Beweis dafür, dass die Harnsäureumbildung aus Adenin beim Gichtiker langsamer verläuft als im Normalversuch.

Weniger verwerthbar erscheinen uns die an unserm Gichtiker durchgeführten Versuche mit Guanin.

Es sei zunächst der Versuch mit Verfütterung von 1 g salzsauren Guanins wiedergegeben (Periode VII).

Die Erhöhung des endogenen Harnsäure-N-Werthes nach der Guaninverfütterung am 36.—39. Tage gegenüber dem endogenen Harnsäure-N-Werth der V. Periode (= 0,0831) ist so gering, dass aus Guanin-N

Periode VII.

Tag No.	Urin-menge	N	Ü-N	Basen-N	Ü in g	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
35	1400	7,962	0,0823	0,0073	0,2469	11,3	
36	1460	7,844	0,0899	0,0102	0,2697	8,8	1 g salzsaures Guanin per os.
37	1420	7,536	0,1091	0,0102	0,3273	10,7	
38	1820	8,124	0,1063	0,0106	0,3189	10,3	
39	1500	7,964	0,0924	0,0105	0,2772	8,8	

nur 0,0653 g Harnsäure-N sich herleiten können. Die Erhöhung des endogenen Purinbasen-N an diesen Tagen gegenüber dem endogenen Purinbasen-N der V. Periode beträgt gleichfalls nur 0,0083 g N, ein Werth, der relativ niedrig ist.

Es tritt die Frage an uns heran, was ist mit dem Rest des Guanin-N geschehen? Die Untersuchung des Kothes auf Purinbasen (am 36. bis 39. Tage), ergab den relativ hohen Purinbasenwerth von 0,124 g Purin-N. Dieser Werth erscheint uns weit höher als normal und wir stehen nicht an, diese Erhöhung des Koth-Purin-N auf eine schlechte Resorption des Guanins zurückzuführen. Auf diese Weise erklären sich ohne weiteres die niedrigen exogenen Harnsäure-N- und Purinbasenwerthe nach Guaninverfütterung. Die schlechte Resorption würde übrigens auch die geringen Harnsäure- und Basenausscheidungszahlen erklären, die man bisher am Normalversuche nach Guaninfütterung beim Menschen (wie beim Hunde) erzielt hat. So hat Stadthagen[1]) bei einem Hunde nach Eingabe von 6 g Guanin weder die Harnsäure, noch die Basenausfuhr vermehrt gesehen. Ein gleiches Resultat erzielten Burian und Schur[2]) in zwei Versuchen am Menschen; der einen Versuchsperson (einer 25jährigen Hysterica) wurde im Verlaufe von 3 Tagen 7,1 g Guanin gegeben, einer anderen, 19jährigen chlorotischen Patientin, an einem Tage 1,1 g.

Dagegen fanden allerdings Krüger und Schmid nach einmaliger Verfütterung von nur 0,61 g Guanin ein unverkennbares Anwachsen der Harnsäure.

Wir führen hier den betreffenden Versuch von Krüger und Schmid an:

Tag No.	Harn-menge	Ges.-N	Ü-N	Basen-N	$\frac{\text{Ü-N}}{\text{Basen-N}}$	Bemerkungen.
28	575	9.97	**0,1598**	0,0158	10,1	0,61 g Guanin.
29	670	10.36	**0,1758**	0,0162	10,8	
30	1145	10,14	0,1462	—	—	

Krüger und Schmid halten das, wenn auch geringe Ansteigen der Harnsäureausscheidung erst am Tage nach der Guaninverfütterung für bemerkenswerth, „während die anderen drei Basen, Hypoxanthin, Adenin und Xanthin“ ihre Wirkung schon am Tage ihrer Verabreichung selbst

1) Virchow's Arch. Bd. 109. S. 416.
2) Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 80. S. 317.



ausüben. Wir glauben, dass sich diese Ausnahme durch die von uns durch die Purinbasenvermehrung des Kothes gezeigte schlechtere und schwerere Resorption des Guanins erklärt.

Aus diesem Grunde halten wir auch eine Verwerthung unseres Guaninversuches zur Beurtheilung der gichtischen Fermentanomalie gegenüber dieser Base für nicht zulässig, wenngleich wir indessen hervorheben müssen, dass in unserem Guaninversuche (Periode VIII) die lange Dauer (2—3 Tage) der, wenn auch geringen exogenen Harnsäureausscheidung auffällt, die man vielleicht im gleichen Sinne wie bei dem Adeninversuche deuten könnte[1]).

Schliesslich möchten wir noch erwähnen, dass wir bei unserm Gichtiker einen Versuch mit Verfütterung von α-thymonucleinsaurem Natron angestellt haben und dass sich hier dieselben typischen Verhältnisse finden, wie sie in unserer Mittheilung III (l. c.) eingehend beschrieben worden sind. Der Vollständigkeit halber möchten wir auch diesen Versuch hier anführen.

Periode VIII.

	Tag No.	Urinmenge	N	Ü-N	Basen-N	Ü-N / Basen-N	Bemerkungen.
Periode VI.	31	1220	7,764	0,0891	0,0090	9,9	
Periode VII.	32	1830	7,826	0,0942	0,0104	9,1	5 g α-thymonucleinsaures Na = 0,674 g N
	33	1600	8,024	0,1131	0,0146	5,5	
	34	1460	8,131	0,0922	0,0110	9.3	
Periode VIII.	35	1400	7,962	0,0823	0,0073	11,3	

Die exogene Harnsäureausscheidung in der VII. Periode, d. h. die Erhöhung der Harnsäurewerthe nach der Nucleinsäureverfütterung am 32.—34. Tage, beträgt gegenüber dem endogenen Werth der V. Periode (0,0831) = 0,0502 g Harnsäure-N und 0,012 g Basen-N (gegenüber dem endogenen Werthe von 0,0079 g Basen-N; V. Periode). Da der Basengehalt von 5 g Thymonucleinsäure, die zugeführt wurden, 0,31 g beträgt, so sind von dem zugeführten Basen-N 16,2 pCt. als Harnsäure-N und 4 pCt. als Basen-N wieder ausgeschieden worden; der Rest als Harnstoff, wie sich aus der N-Curve zu ergeben scheint. Den Verlauf der Harnsäure-, Basen- und Stickstoffausscheidung nach der Nucleinsäurezufuhr dürfen wir auch in unserm Falle als charakteristisch für die Gicht-Fermentanomalie ansehen, da er sich gegenüber der Norm als „verlangsamt" erweist (vergl. hierzu Mitth. III).

Fassen wir die Resultate unserer Versuche zusammen, so können wir Folgendes sagen:

Bei einem jugendlichen Patienten mit gesunden Nieren, bei dem wir

1) Anmerkung während der Correctur: Ein neuerdings ganz gleich angelegter Guaninversuch an einem Gichtiker ergab eine exogene Ü-N-Ausscheidung von 0,08 g Ü-N nach Verfütterung von 1 g salzs. Guanin. Die Ausscheidung dauerte 3 Tage lang.



die klinischen Zeichen einer Arthritis urica feststellen konnten, finden wir die typischen Zeichen einer Stoffwechselgicht: endogener Harnsäuregehalt des Blutes, niedriger endogener und constanter Harnsäuregehalt des Urins und beim exogenen Harnsäureversuch mit Nucleinsäureverfütterung eine verschleppte und verringerte Harnsäureausscheidung. Dieser Gichtiker muss also die von uns in früheren Versuchen explicirte Fermentanomalie des gesammten fermentativen Apparates des Nucleinstoffwechsels aufweisen, die sich auf folgende Fermente erstrecken kann: 1. Nuclease, 2. Purindesamidase, 3. Xanthinoxydase, 4. urikolytisches Ferment.

Dass das urikolytische Ferment im Nucleinstoffwechsel nothgelitten (aber keineswegs völlig ausgeschaltet ist), bedarf keiner Hervorhebung mehr. Die Function der Xanthinoxydase hat sich, soweit aus dem Studium der Verfütterung von Hypoxanthin eine Beurtheilung im Stoffwechselversuche überhaupt möglich ist, nicht wesentlich — gegenüber der Norm — beeinträchtigt gezeigt; dagegen erscheint die fermentative Leistung der Purindesamidase im Sinne einer verlangsamten Arbeit nach dem Adenin- (und Guanin-?)Versuche als geschädigt. In wieweit etwa schliesslich die Nuclease, d. h. das die Nucleinsäure spaltende Ferment, nothgelitten hat, lässt sich isolirt im Stoffwechselversuche nicht ersehen. Ein Uebertritt ungespaltener Nucleinsäure in den Harn, bezw. in das Blut hat sich weder beim Gesunden noch Gichtiker nach Nucleinsäure feststellen lassen. Diese Versuche sind z. Th. von Herrn Dr. Pincussohn auf unsere Veranlassung im Laboratorium der II. med. Klinik, z. Th. von uns selbst durchaus mit negativem Erfolge vorgenommen worden. Wir werden indessen an anderer Stelle eingehend noch auf die Frage der Anwesenheit der Nucleinsäure bezw. einer (durchaus hypothetischen) Nucleinsäure-Harnsäureverbindung im Blute eingehen.

Wir können also aus diesen, immerhin noch wenigen Versuchen für den vorliegenden Fall schliessen, dass die Fermentanomalie der Gicht hauptsächlich in einer Störung des urikolytischen Ferments und der Purindesamidase (vielleicht auch der Nuclease?) zu bestehen scheint, weit weniger bezw. gar nicht in einer Störung der Xanthinoxydase.

Man könnte auf den Gedanken kommen (und es ist uns thatsächlich dieser Gedanke von anderer Seite geäussert worden), die Beeinträchtigung nicht nur der Urikolyse, sondern auch der Harnsäurebildung, die sich im vorliegenden Falle hauptsächlich auf die Störung der Desamidase concentrirt, sei ein compensatorischer Vorgang. In der That ist ja, da die Harnsäurebildung beim Gichtiker eingeschränkt ist, dieser besser daran, als wenn die Harnsäurebildung nicht gestört wäre. Indessen erscheint uns diese Auffassung zu teleologisch, ist es doch von vornherein weit wahrscheinlicher, dass das zusammengehörige Fermentsystem — sei es angeboren, sei es auf Grund von Noxen: Blei, Alkohol etc. — in gleicher Richtung beeinflusst wird, wobei natürlich die empfindlichsten Fermente am erheblichsten geschädigt werden müssen. Fermentschädigungen als Compensationserscheinungen aufzufassen, halten wir zunächst für völlig hypothetisch.



Schliesslich möchten wir es nicht unterlassen, nochmals ausdrücklich hervorzuheben, dass die scheinbar isolirtere Schädigung der purindesamidirenden Fermente neben der Schädigung des urikolytischen Fermentes (vielleicht auch der Nuclease) vorläufig nur an dem einen Falle von uns festgestellt werden konnte. Es wäre ja durchaus möglich, dass sich andere Gichtiker etwas anders hierin verhalten. Wir haben uns indessen schon jetzt zur Veröffentlichung unserer Beobachtung entschlossen, weil sie weitere Gesichtspunkte in der Beurtheilung der Stoffwechselpathologie der Gicht zu bieten in der Lage ist.

Zur Frage der Methodik bemerken wir, dass sie sich in allen Punkten mit der von uns in früheren Untersuchungen (l. c.) geübten deckt.



XX.

Untersuchungen über die Blutgerinnung in Krankheiten.

Von

Prof. Dr. **Th. Pfeiffer** (Graz).

In einer grösseren Versuchsreihe[1]) konnte ich vor längerer Zeit den Nachweis erbringen, dass „entzündliche Leukocytose“ mit hohem Fibringehalt des Blutes zusammentrifft, während bei nicht von Hyperleukocytose begleiteten Infectionskrankheiten Hyperinose nicht vorkommt. Insgesammt 24 Fälle von Pneumonie, Erysipel, Polyarthritis rheumatica, Scarlatina und Lungenabscess bestätigten diese Regel ebensowohl, wie die (9) Blutproben von Abdominaltyphus, Malaria, Sepsis und Katarrhalpneumonie ohne Vermehrung der weissen Blutkörperchen und des Faserstoffes. Eine Erklärung für die Zusammengehörigkeit dieser beiden Symptome konnte damals nicht gewagt und kann auch nach dem gegenwärtigen Stande der Gerinnungslehre nicht gegeben werden; vielleicht liegt der Schlüssel für ihr Verständniss in der von P. Th. Müller[2]) sehr wahrscheinlich gemachten Bildung des Blutfibrinogens im Knochenmark, welches ja andererseits als Ursprungsstätte der Leukocyten gilt.

Im Gegensatz zu dem gefundenen Zusammentreffen von Fibrinkrase und Leukocytose wurde dann in 3 Fällen myeloider Leukämie (Ehrlich) der Fibringehalt kaum über die Norm erhöht gefunden und später durch Bestimmung des Fibrinogen in 4 weiteren Fällen von Leukämie sichergestellt, dass die relative Kleinheit des Faserstoffgerinnsels leukämischen Blutes nicht auf Fermentarmuth oder Gerinnungshemmung bezogen werden kann, sondern, dass die Vermehrung der Muttersubstanz des Fibrins, welche die Leukocytose regelmässig begleitet, der Leukämie trotz Zunahme zum Theil gleicher Leukocytenformen abgeht.[3])

Im Anschlusse an diese Untersuchungen schien das Studium weiterer Componenten des Gerinnungsvorganges von Interesse. Es wurde deshalb auch schon damals theils bei denselben Blutproben, welche der Fibrinbestimmung dienten, theils bei anderen Fällen derselben Krankheiten, untersucht, ob das Oxalatplasma bei Zusatz wachsender Mengen

1) Th. Pfeiffer, Zeitschr. f. klin. Med. XXIII.

2) P. Th. Müller, Sitzungsber. der k. Akad. der Wissenschaft. in Wien. Mathem.-naturw. Klasse. Bd. CXIV. Abth. III u. Bd. CXV. Abth. III.

3) Th. Pfeiffer, Centralbl. f. inn. Med. 1898. No. 1 und 1904. No. 32.



von Chlorcalcium Differenzen des Beginnes der Faserstoffabscheidung und der completen Gerinnung zeigt. Die Gerinnungsgeschwindigkeit blieb dabei unbeachtet, lediglich die Masse des abgeschiedenen Fibrins wurde in Betracht gezogen.

47 ccm Blut wurden in 3 ccm Kaliumoxalatlösung (15 g : 400 Wasser) aufgefangen. Zu je 2 ccm dieses Oxalatblutes wurde 0,1 proc. $CaCl_2$-Lösung in steigender Menge (0,1—2,0 ccm) zugesetzt und unter stundenlang fortgesetzter Controle notirt, in welcher Probe die ersten Fibrinfäden auftreten, in welcher das Gerinnsel massig wird und in welcher schliesslich das ganze Blut compact geronnen ist. Die Tabellen enthalten nur den unteren und oberen Grenzwerth.

In analoger Weise wurde in einer kleineren Zahl von Fällen je 1 ccm Oxalatplasma behandelt.

47 Fälle, theils fieberlose („normale"), theils Infectionskrankheiten mit und ohne Leukocytose bzw. Hyperinose wurden in dieser Weise untersucht. Die für beide Grenzreactionen — geringste bzw. grösste Fibrinbildung — abgelesenen Werthe von $CaCl_2$ schwanken für die Mehrzahl der Fälle in engen Grenzen. Die Gerinnung begann 29 unter 44 mal (66 pCt.) bei Zusatz von 1,4—1,7 ccm 0,1 proc. $CaCl_2$-Lösung, weitere 8 mal zwsichen 1 und 1,3 ccm und nur die restlichen 7 Fälle erforderten um 0,1—0,2 ccm mehr oder weniger Kalklösung. Die Gerinnung war beendet 33 unter 43 mal (77 pCt.) bei Einwirkung von 1,6—1,9 ccm Chlorcalciumlösung und nur 8 mal war der nöthige Kalkzusatz um 0,1 ccm höher oder niedriger. Analoges gilt für das Plasma, indem unter 8 daraufhin untersuchten Proben 6 mal Fibrinabscheidung bei 0,7—1 ccm $CaCl_2$-Lösung begann und 7 mal bei 1,1—1,4 ccm derselben beendet war.

Tabelle I.

2 ccm Oxalatblut. (| = Beginn, + = complete Gerinnung.)

Versuchsnummer.	Krankheit.	$CaCl_2$—0,1 pCt.													Leukocyten.	Fibrinstickstoff (g) in 100 ccm Plasma.[1]
		0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0		
1	Erysipel Temp. 39,9.	.	|	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	—	—
2	Erysipel Temp. 38,9.	|	.	.	.	+	.	.	.	.	.	.	.	.	—	—
3	Erysipel Temp. 39,0.	.	.	.	.	.	.	|	+	.	.	.	.	.	—	0,0794
4	Erysipel Temp. 40,0.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	.	.	.	—	0,1042
5	Erysipel Temp. 39,5.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	+	.	.	—	0,0787
6	Erysipel.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	.	.	.	—	—
7	Pneumonie währ. d. Krise Temp. 37,7.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	+ Speckhaut.	.	.	.	—	—
8	Pneumonie.	.	.	|	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	—	—
9	Pneumonie Temp. 39.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	+	.	—	—

1) Die Zahlen sind meiner Arbeit in Zeitschr. f. klin. Med. XXXIII. entnommen.



Versuchs-nummer.	Krankheit.	$CaCl_2$—0,1 pCt.													Leukocyten.	Fibrin-stickstoff (g) in 100 ccm Plasma.
		0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0		
10	Pneumonie Temp. 38,1.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	+	.	—	—
11	Pneumonie Temp. 38,2.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	+	.	.	13 000	0,1313
12	Pneumonie.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	—	0,1042
13	Pneumonie Temp. 38,4.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	.	24 800	0,0932
14	Pneumonie Temp. 40.	.	.	|	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	24 800	0,0855
15	Pneumonie Temp. 38,3.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	.	16 600	0,0448
16	Mening. purul. Pneumonie Temp. 38,5.	.	.	.	|	.	.	.	+	.	.	.	.	.	26 600	0,1408
17	Scharlach Temp. 39,6.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	+	.	10 200	0,0519
18	Scharlach Temp. 39,2.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	+	.	.	12 000	0,1155
19	Scharlach.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	24 800	—
20	Polyarthritis rheumat. Temp. 38,7.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	+	.	.	.	—	0,0864
21	Polyarthritis rheumat. Temp. 38,7.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	+	.	.	.	—	—
22	Erythema nodosum.	.	.	.	|	.	.	.	.	.	.	+	.	.	—	0,0579
23	Otitis supp. Sinusthromb. Temp. 37,7.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	.	.	—	—
24	Sepsis puerp. Temp. 39.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	.	+	Leukocytose.	—
25	Sepsis puerp.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	+	—	—
26	Sepsis puerp. Temp. 38,3. Peritonitis.	.	.	|	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.	7 400	0,1042
27	Sepsis puerp. Phlegm. alba. Temp. 39,7.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	5 200	0,0561
28	Katarrh. Pneumonie Temp. 38.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	8 000	0,0482
29	Pleurit. exsud. Temp. 39,0.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	.	.	.	Leukocytose.	—
30	Angina Temp. 37,7.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	.	.	.	—	—
31	Nephr. acuta.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	—	—
32	Nephr. scarl. Urämie Temp. 38,1.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	.	.	.	8 200	0,0392
33	Typhus abd. Temp. 38,9.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	.	.	6 000	0,0520
34	Typhus abd. Temp. 38,3.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	+	.	.	.	3 000	0,0630

Versuchs-nummer.	Krankheit.	CaCl$_2$—0,1 pCt.													Leukocyten.	Fibrin-stickstoff (g) in 100 ccm Plasma.
		0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5	1,6	1,7	1,8	1,9	2,0		
35	Malaria Temp. 40.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	.	.	.	7 200	0,0290
36	Malaria Temp. 40,3.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	+	.	.	5 200	0,0208
37	Malaria Temp. 40,5.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	+	.	.	.	12 000	—*
38	Malaria Temp. 40,5.	.	.	.	.	.	.	|	.	+	.	.	.	.	4 000	0,0610
39	Meningomyelitis luetica Temp. normal.	.	.	.	|	.	.	.	.	.	+	.	.	.	—	0,0373
40	Hemiplegie.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	—	—
41	Kyphoskoliose Insuff. cordis. Cyanose.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	+	.	.	—	—
42	Tetanie.	.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	+	.	—	0,0450
43	Tetanie.	.	.	.	.	|	.	.	+	.	.	.	.	.	—	—
44	Hysterie.	.	|	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	—	—
45	Hysterie.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	.	.	+	—	—
46	Neurasthenie.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	+	.	.	—	—
47	Neuros. toxic.	.	.	.	.	.	.	.	|	.	.	+	.	.	—	—

Tabelle II.
1 ccm Oxalatplasma.

Versuchsnummer.	Krankheit.	CaCl$_2$—0,1 pCt.										
		0,5	0,6	0,7	0,8	0,9	1,0	1,1	1,2	1,3	1,4	1,5
3	Erysipel.	.	.	|	.	.	.	+	.	.	.	.
10	Pneumonie.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	.	+
13	Pneumonie.	.	.	.	|	.	.	.	.	+	.	.
14	Pneumonie.	.	.	.	.	|	.	.	.	.	+	.
20	Polyarthritis.	.	.	.	.	|	.	.	+	.	.	.
26	Sepsis.	|	.	.	.	.	.	.	+	.	.	.
32	Nephritis p. scarlat.	.	.	|	.	.	.	+	.	.	.	.
47	Neurosis toxic.	.	.	.	.	.	|	.	.	.	+	.

Keinesfalls lässt sich ein Zusammenhang zwischen der Natur der Krankheit und dem Ablauf des Gerinnungsvorganges — gemessen an dem hier gewählten Maassstabe, seiner Einleitung im durch Oxalat ungerinnbar gemachten Blut resp. Plasma durch Kalk — aus den Tabellen herauslesen. Gleichviel ob „normale" Verhältnisse, Pyrexien oder Phlegmasien vorliegen, schwanken die Werthe von Fall zu Fall, ohne Beziehung auch zu der (24 mal bestimmten) Fibrinstickstoffmenge oder zu der (20 mal ermittelten) Leukocytenzahl.

Die Veröffentlichung dieser Ergebnisse unterblieb seiner Zeit, weil die Rolle des Kalkes im Gerinnungsprocess noch allzu hypothetisch war. Seither ist die Kenntniss der Chemie der Gerinnung wesentlich gefördert und sind namentlich eine Anzahl bedeutsamer Widersprüche von neuen

Gesichtspunkten aus als nur scheinbar bestehend erkannt worden. Fast allgemein wird nun auch den Kalksalzen eine Bedeutung für die erste Phase der Gerinnung, der Bildung des Fibrinfermentes aus unwirksamen Vorstufen zuerkannt. Im Sinne dieser Auffassung müsste nunmehr aus vorliegenden Versuchen geschlossen werden, dass entweder dieser Vorgang der Fermentbildung wenigstens innerhalb gewisser Grenzen unabhängig von der Quantität der gelösten Kalksalze ist, oder dass der Gehalt der verschiedenen untersuchten Blutsorten an Fermentgeneratoren (um keinen einer bestimmten Gerinnungshypothese angepassten Ausdruck zu wählen) keine durch das Wesen der Krankheit bestimmte Differenzen aufweist.

Die erstgenannte Annahme wäre nicht gerechtfertigt. Es sei diesbezüglich nur beispielsweise auf die Untersuchungen von L. Loeb[1]) über das Kalkoptimum für die Zeit und Masse der Gerinnung am Kaltblüterplasma verwiesen. Auch zeigte der eigene Vergleich von Parallelreihen, die mit verschiedenen Blutmengen bezw. verschieden concentrirten Chlorcalciumlösungen aufgestellt wurden, genügende, theilweise genaue Uebereinstimmung. Ebenso führte der Vergleich von Oxalatblut und Oxalatplasma vom gleichen Falle zu der plausiblen Voraussetzung von 60—65—70 pCt. Plasma, kann demnach auch als Beleg für die quantitative Beeinflussung der Gerinnung durch Kalksalze gelten.

Beispiele.

Fall	Krankheit	Menge		pCt. $CaCl_2$	Befund	bei
Fall 44.	Hysterie.	2 ccm	Blut	0,1 pCt. $CaCl_2$.	Gerinnungsbeginn	bei 0,9 ccm.
		2 „	„	0,2 „ „	„	„ 0,4 „
		5 „	„	0,2 „ „	„	„ 1,0 „
Fall 1.	Erysipel.	2 ccm	Blut	0,1 pCt. $CaCl_2$.	Gerinnungsbeginn	bei 0,9 ccm.
		2 „	„	0,2 „ „	„	„ 1,6 „
Fall 42.	Tetanie.	2 ccm	Blut	0,1 pCt. $CaCl_2$.	Complete Gerinnung	bei 1,9 ccm.
		2 „	„	0,2 „ „	„ „	„ 1,0 „
		5 „	„	0,2 „ „	„ „	„ 2,5 „
Fall 45.	Hysterie.	2 ccm	Blut	0,1 pCt. $CaCl_2$.	Complete Gerinnung	bei 2,0 ccm.
		2 „	„	0,2 „ „	„ „	„ 1,1 „
Fall 47.	Neurosis toxica.	2 ccm	Blut	0,1 pCt. $CaCl_2$.	Compl. Gerinnung	bei 1,8 ccm.
		1 „	Plasma	0,1 „ „	„ „	„ 1,4 „
				(Entspricht 60 pCt. Plasma.)		
Fall 10.	Pneumonie.	2 ccm	Blut	0,1 pCt. $CaCl_2$.	Compl. Gerinnung	bei 1,9 ccm.
		1 „	Plasma	0,1 „ „	„ „	„ 1,5 „
				(Entspricht 63 pCt. Plasma.)		
Fall 3.	Erysipel.	2 ccm	Blut	0,1 pCt. $CaCl_2$.	Compl. Gerinnung	bei 1,5 ccm.
		1 „	Plasma	0,1 „ „	„ „	„ 1,1 „
				(Entspricht 65 pCt. Plasma.)		
Fall 20.	Polyarthritis.	2 ccm	Blut	0,1 pCt. $CaCl_2$.	Compl. Gerinnung	bei 1,7 ccm.
		1 „	Plasma	0,1 „ „	„ „	„ 1,2 „
				(Entspricht 58 pCt. Plasma.)		

1) L. Loeb, Hofmeister's Beitr. VIII.

Somit kann wohl unbedenklich die zweite Annahme gemacht werden, dass für die untersuchten Fälle keine charakteristische qualitative und quantitative Unterschiede an zur völligen Umwandlung des Fibrinogens ausreichenden Fermentvorstufen bestehen. Schittenhelm und Lutter[1], welche den Fermentgehalt mit Alkali oder Kalk activirten pathologischen Serum (α- und β-Prothrombin [Morawitz]) an seiner zeitlichen Wirkung auf reine Fibrinogenlösung massen, fanden gleichfalls zwar Differenzen der Gerinnungszeiten doch ohne deutliche Abhängigkeit von bestimmten Krankheitsgruppen. Mehrfach stehen in ihren Tabellen dieselben Krankheiten unter normaler und verlangsamter Gerinnung und die nach Leukocyten- und Fibrinziffer gegensätzlichen Krankheitsprocesse Pneumonie und Typhus zeigen bei ihnen annähernd gleichen Fermentgehalt des Serums.

Schliesslich sei noch eine Beziehung der mitgetheilten Versuchsresultate zur Nolf'schen Gerinnungshypothese angedeutet. Nach Nolf vereinigt sich bekanntlich Hepatothrombin mit Leukothrombin bei Gegenwart von Kalksalzen zu Thrombin, welches sich dann mit dem Fibrinogen verbindet. Das Leukothrombin ist identisch mit dem proteolytischen Ferment der weissen Blutkörperchen. Da nun die Fermente der verschiedenen Leukocytenarten charakteristische Unterschiede zeigen, wäre es — wie L. Loeb schon mit Recht bemerkte[2]) — von Interesse, zu prüfen, ob die gerinnungserregende Wirkung der Leukocyten diesen Unterschieden parallel läuft. Träger der eiweissspaltenden Fermente sind die neutrophilen polymorphkernigen Leukocyten, also jene Formen, welche bei der entzündlichen Leukocytose weitaus überwiegen. Da in solchem Blute wirklich gesteigerte Autolyse nachgewiesen werden kann, darf auch für unsere Fälle mit theils gezählter, theils mit grosser Wahrscheinlichkeit vorauszusetzender Leukocytose Vermehrung proteolytischen Enzymes angenommen werden, während ein Einfluss dieses reichlicheren „Leukothrombins", dessen Wirkung von den Kalksalzen abhängt, nicht zu erkennen ist. Lässt sich daraus auch kein bindender Schluss gegen die Hypothese Nolf's ziehen, so bilden andererseits diese Beobachtungen gewiss keine Stütze für seine Auffassung.

1) Schittenhelm-Lutter, Zeitschr. f. experim. Pathol. Bd. II. S. 562.
2) L. Loeb, Biochem. Centralbl. VI. S. 902.



XXI.

Aus der II. medicin. Universitätsklinik in Berlin.

Schilddrüse und Glykosurie.

Von

Dr. **Rahel Hirsch,**

klin. Assistentin.

Wie aus der früheren einschlägigen Arbeit[1]) hervorgeht, ist bei thyreoidektomirten Hunden, die an den Folgen der Tetanie zu Grunde gehen, die Assimilationsgrenze für Glukose herabgesetzt und zwar bei den verschiedenen Thieren quantitativ (in Mengen von 1—40 g nach Zufuhr von 100 g Glukose) variirend.

Da sich nun erfahrungsgemäss dieselbe Erscheinung öfter beim Morbus Basedowii auch zeigt, muss es zunächst befremdend erscheinen, dass eine so prägnante Stoffwechselstörung, wie die Glukosurie, einerseits zu Stande kommt bei einer Erkrankung, die als Zeichen einer gesteigerten Function eines Organs, des Hyperthyreoidismus gilt, andererseits als Symptom der Ausfallserscheinungen desselben Organs sich zeigt.

Dass bei thyreoidektomirten Hunden diese Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker geradezu symptomatische Bedeutung für das Einsetzen der Ausfallserscheinungen hat, geht aus den im Laufe der letzten zwei Jahre von mir gemachten Beobachtungen, die in den nachfolgenden Tabellen zusammengestellt sind, von selbst hervor.

Die Thiere wurden stets wiederholt vor der Operation, die ich in Aether-Narkose machte, auf ihr Vermögen, Traubenzucker in grossen Quantitäten zu assimiliren, geprüft. Dasselbe wurde nach der Operation untersucht, und es stellte sich heraus, dass, solange die Tetanie nicht eingesetzt hatte, auch die grossen Glukosemengen vom Organismus verarbeitet wurden; stellte sich Glukosurie aber ein, so konnte dies geradezu als Zeichen gelten, dass das Thier durch die Thyreoidektomie erkrankt war. Im Gegensatze hierzu stehen eine ganze Reihe von Versuchen, bei denen niemals solche Glukosurie zur Beobachtung kam, bei Thieren, die eben durch Nebenschilddrüsen geschützt waren und blieben; diese Thiere verhielten sich vollkommen wie normale in jeder Beziehung. Auf Tablettenzufuhr wurde entsprechend der Compensation diese Glukosurie herabgedrückt, bezw. die Assimilationsgrenze auf ein höheres Niveau eingestellt.

1) Rahel Hirsch, diese Zeitschrift. Bd. III. S. 393.

Tabelle I.

Hund von 10 000 g. Operation am 5. Juni 1907 in Aether-Narkose.

Datum.	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	g	Fütterung.	Bemerkungen.
3.—4. 6.	170	—	—	Gem. Kost	
4.—5. 6.	160	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
5.—6. 6.	150	—	—	Gem. Kost	Operiert Nachmittags.
6.—7. 6.	170	—	—	Gem. Kost	
7.—8. 6.	160	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
8.—9. 6.	150	—	—	Gem. Kost	Leichte Anfälle.
9.—10. 6.	150	4	6	Gem. Kost + 100 g Glukose	Leichte Anfälle. 50 ccm Aderlassblut 3 Stunden nach d. Nahrungsaufn. 0,244 pCt. Blutzuckergehalt.
10.—11. 6.	155	—	—	Gem. Kost + 5 Tabletten	Leichte Anfälle. (Tabletten: Burroughs-Welcome u. Co.)
11.—12. 6.	180	3,4	6,12	Gem. Kost + 5 Tabletten + 100 g Glukose	Leichte Anfälle. 50 ccm Aderlassblut 3 Stunden nach d. Nahrungsaufn. 0,245 pCt. Zuckergehalt des Blutes.
12.—13. 6.	180	1,4	2,52	Gem. Kost + 5 Tabletten + 100 g Glukose	Leichte Anfälle.
13.—14. 6.	280	—	—	Gem. Kost + 5 Tabletten	Leichte Anfälle.
14.—15. 6.	140	0,7	0,98	Gem. Kost + 5 Tabletten + 100 g Glukose	Sehr wenige Anfälle.
16.—17. 6.	170	—	—	Gem. Kost + 6 Tabletten	
17.—18. 6.	360	0,3	1,08	Gem. Kost + 6 Tabletten	
18.—19. 6.	150	—	—	Gem. Kost + 6 Tabletten	Anfallsfrei.
19.—20. 6.	450	—	—	Gem. Kost + 6 Tabletten	Frisst das 3fache Quantum der gewohnten täglichen gem. Kost, tagsüber kein Anfall, erst Abends schnell vorüberg. stark. Anf.
20.—21. 6.	350	Spuren.		Gem. Kost + 7 Tabletten + 100 g Glukose	Keine Anfälle.
21.—22. 6.	375	—	—	Gem. Kost + 7 Tabletten	Gewicht: 8950 g.
22.—23. 6.	475	—	—	Gem. Kost + 7 Tabletten	
23.—24. 6.	375	—	—	Gem. Kost + 7 Tabletten	Leichte Anfälle.
24.—25. 6.	360	0,3	1,08	Gem. Kost + 7 Tabletten + 100 g Glukose	Leichte Anfälle.
25.—26. 6.	450	—	—	Gem. Kost + 7 Tabletten	
26.—27. 6.	450	—	—	Gem. Kost + 7 Tabletten	Leichte Anfälle.
27.—28. 6.	450	—	—	Gem. Kost + 7 Tabletten	
28.—29. 6.	450	—	—	Gem. Kost + 2 Tabletten	Leichte Anfälle.
30. 6.	—	—	—	—	Exitus. Gewicht: 8000 g.

Tabelle II.

Hund von 12 000 g. Operation am 10. Juli 1907 in Aether-Narkose.

Datum.	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	Glukosegehalt g	Fütterung.	Bemerkungen.
5.—6. 7.	300	—	—	Gem. Kost	
6.—7. 7.	290	—	—	Gem. Kost	
7.—8. 7.	295	—	—	Gem. Kost + 100g Glukose	
8.—9. 7.	300	—	—	Gem. Kost	
9.—10. 7.	300	—	—	Gem. Kost	Nachmittags operirt.
10.—11. 7.	300	—	—	Gem. Kost	
11.—12. 7.	350	—	—	Gem. Kost + 100g Glukose	
12.—13. 7.	350	—	—	Gem. Kost	Nachmitt. sehr schwerer Anfall.
13.—14. 7.	250	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
14.—15. 7.	300	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
15.—16. 7.	250	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
16.—17. 7.	300	1,8	5,4	Gem. Kost + 100g Glukose	Schwere Anfälle.
17.—18. 7.	250	Spuren.		Gem. Kost	Schwere Anfälle.
18.—19. 7.	250	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
19.—20. 7.	250	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
21.—22. 7.	250	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
22.—23. 7.	350	1,8	6,3	Gem. Kost + 100g Glukose	Schwere Anf. 50 ccm Aderlassblut 3 Stunden nach d. Nahrungsaufn. 0,244 pCt. Zucker.
23.—24. 7.	300	Spuren.		Gem. Kost	Schwere Anfälle.
24.—25. 7.	350	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
25.—26. 7.	525	20,4	12,6	Gem. Kost + 100g Glukose	
26.—27. 7.	350	Spuren.		Gem. Kost	Gewicht: 10 750 g.
27.—28. 7.	110	Spuren.		Frisst nicht.	Exitus Abends.

Tabelle III.

Hund von 7500 g. Operation am 24. October 1907 in Aether-Narkose.

Datum.	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	Glukosegehalt g	Fütterung.	Bemerkungen.
18.—19. 10.	180	—	—	Gem. Kost	
19.—20. 10.	180	—	—	Gem. Kost	
20.—21. 10.	190	—	—	Gem. Kost + 100g Glukose	
21.—22. 10.	180	—	—	Gem. Kost	
22.—23. 10.	200	—	—	Gem. Kost	
23.—24. 10.	195	—	—	Gem. Kost	
24.—25. 10.	200	—	—	Gem. Kost	Am 24. Nachm. operirt.
25.—26. 10.	200	—	—	Gem. Kost	
26.—27. 10.	220	—	—	Gem. Kost + 100g Glukose	
27.—28. 10.	300	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
28.—29. 10.	320	2	6,4	Gem. Kost + 100g Glukose	Schwere Anfälle.
29.—30. 10.	300	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle. Exitus.

Ueberblickt man die vorliegenden Tabellen, so drängt sich der Gedanke auf, dass die Schilddrüse hierbei nicht als glykolytisch wirksames Organ in Betracht kommt, wie man dies beim Pankreas sich direct oder indirect vorzustellen geneigt ist, sondern, dass es die Beziehung der Schilddrüse zum Nervensystem ist, die als ätiologischer Factor hierbei berücksichtigt werden muss, bezw. die Intoxication, welche die Ausfallserscheinungen bedingt. Die alimentäre Glukosurie, die zuerst von Kraus[1]) und Ludwig beim Morbus Basedowii constatirt worden ist, tritt auch nur in die Erscheinung, wie Hirschl[2]) auf Grund ausgedehnter Untersuchungen feststellen konnte, sobald das Krankheitsbild im Zeichen acuter Intoxication steht (starke Abmagerung, Pulsbeschleunigung, Psychosen etc.). In Parallele hierzu stehen die Fälle, bei denen nach längerem Schilddrüsengebrauch spontane Glukosurie sich zeigte. Das gemeinsame Moment in allen diesen angeführten Fällen beim Hyperthyreoidismus sowohl, wie bei den Ausfallserscheinungen der

Tabelle IV.

Hund von 13 500 g. Operation am 8. Januar 1908 in Aether-Narkose.

Datum.	Urinmenge	Glukosegehalt		Fütterung.	Bemerkungen.
	ccm	pCt.	g		
4.—5. 1.	250	—	—	Gem. Kost	
5.—6. 1.	230	—	—	Gem. Kost	
6.—7. 1.	250	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
7.—8. 1.	260	—	—	Gem. Kost	
8.—9. 1. / 9.—10. 1.	500	—	—	Gem. Kost	Operirt am 8. Nachmittags.
10.—11. 1.	300	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
11.—12. 1.	250	—	—	Gem. Kost	Ganz leichte Anfälle.
12.—13. 1.	300	—	—	Gem. Kost	
13.—14. 1.	450	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
14.—15. 1.	450	3	13,50	Gem. Kost + 100 g Glukose	Schwere Anfälle.
15.—16. 1.	250	Spuren.		Gem. Kost	Schwere Anfälle. Gewicht: 11 500 g.
16.—17. 1.	200	Spuren.		Gem. Kost	Schwere Anfälle.
17.—18. 1.	170	Spuren.		Gem. Kost	Schwere Anfälle.
18.—19. 1.	250	4	10,00	Gem. Kost + 100 g Glukose	Schwere Anfälle.
19.—20. 1.	160	Spuren.		Gem. Kost + 5 Tabletten	Leichte Anfälle.
20.—21. 1.	160	—	—	Gem. Kost + 5 Tabletten	Leichte Anfälle.
21.—22. 1.	250	—	—	Gem. Kost + 5 Tabletten	Gewicht: 10 750 g.
22.—23. 1.	500	0,8	4,0	Gem. Kost + 6 Tabletten + 100 g Glukose	Leichte Anfälle.
24.—25. 1.	450	—	—	Gem. Kost + 500 g Milch + 7 Tabletten	Exitus. Gewicht: 10500 g.

1) Kraus und Ludwig, Wiener klin. Wochenschrift. 1891. No. 46 u. 48.

2) Hirschl, Jahrbücher für Psychiatrie und Neurologie. 1902.



Tabelle V.

Hündin von 11 750 g. Operation am 24. Januar 1908 in Aether-Narkose.

Datum.	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	Glukosegehalt g	Fütterung.	Bemerkungen.
18.—19. 1.	350	—	—	Gem. Kost	
19.—20. 1.	310	—	—	Gem. Kost	
20.—21. 1.	345	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
21.—22. 1.	350	—	—	Gem. Kost	
22.—23. 1.	400	—	—	Gem. Kost	
23.—24. 1.	400	—	—	Gem. Kost	
24.—25. 1.	410	—	—	Gem. Kost	Operirt am 24. 1. Nachm.
25.—26. 1.	375	—	—	Gem. Kost	
26.—27. 1.	380	—	—	Gem. Kost	
27.—28. 1.	385	—	—	Gem. Kost	
28.—29. 1.	350	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
29.—30. 1.	500	—	—	Gem. Kost	
30.—31. 1.	350	—	—	Gem. Kost	
31.—1. 2.	350	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
1.—2. 2.	350	—	—	Gem. Kost	
2.—3. 2.	350	—	—	Gem. Kost	Leichte Anfälle.
3.—4. 2.	340	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
4.—5. 2.	400	4	16	Gem. Kost + 100 g Glukose	Schwere Anfälle.
5.—6. 2.	400	Spuren.		Milch 500 ccm	Schwere Anfälle.
6.—7. 2.	370	—	—	Säuft nichts.	Abends tot.

Tabelle VI.

Hund von 7900 g. Operation am 31. März 1908 in Aether-Narkose.

Datum.	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	Glukosegehalt g	Fütterung.	Bemerkungen.
25.—26. 3.	250	—	—	Gem. Kost	
26.—27. 3.	300	—	—	Gem. Kost	
27.—28. 3.	330	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
28.—29. 3.	300	—	—	Gem. Kost	
29.—30. 3.	300	—	—	Gem. Kost	
30.—31. 3.	300	—	—	Gem. Kost	
31. 3.—1. 4. / 1.—2. 4.	500	—	—	Gem. Kost	Operirt am 31. 3. Nachmittags.
2.—3. 4.	280	—	—	Gem. Kost	
3.—4. 4.	180	Spuren.		Gem. Kost + 100 g Glukose	
4.—5. 4.	180	—	—	Gem. Kost	Leichte Anfälle.
5.—6. 4.	200	—	—	Gem. Kost	Schwere Anfälle.
6.—7. 4.	200	15,4	30,8	Gem. Kost + 100 g Glukose	Schwere Anfälle.
7.—8. 4.	—	—	—	—	Am 8. 4. tot.

thyreoidektomirten Hunde, ist das Intoxicationsstadium, insbesondere die dadurch bedingte Störung des Nervensystems.

Die Athyreose, wie sie sich in dem Krankheitsbilde des Myxoedems äussert, in directe Parallele zu dem Krankheitsbilde des thyreoidekto-

mirten Thieres zu setzen, ist bei der völligen Verschiedenheit des Symptomencomplexes und Verlaufes beider Krankheiten unmöglich. Auffallend bleibt die Beobachtung beim Myxoedem, dass sowohl eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Zucker einerseits, als auch eine erhöhte Toleranz (Hirschl, Knöpfelmacher[1]) andererseits, auftreten kann. Kraus und Ludwig suchten in einer beschleunigten Resorption die Ursache dieser alimentären Glukosurie zu deuten; der Gedanke, dass die Erhöhung der Toleranz für Traubenzucker in der verlangsamten Resorption beim Myxoedem in den beobachteten Fällen ihren Ausdruck finden könnte, ist damit ohne Weiteres gegeben.

Dass als Ursache beim thyreoidektomirten Hunde nicht eine nephrogene für die Herabsetzung der Assimilationsgrenze in Betracht kommt, zeigt der Blutzuckergehalt in Tabellen I (11.—12. Juni 1907, 9.—10. Juni 1907), II (22.—23. Juli 1902). Drei Stunden nach der Nahrungsaufnahme, der neben der gewohnten täglichen gemischten Kost 100 g Glukose beigefügt worden war, betrug der

Blutzuckergehalt 0,245 pCt.
bezw. 0,244 pCt. (an 2 verschiedenen Tagen)

bei einer Zuckerausscheidung von

6,0 g Glukose
bezw. 6,3 g „

Die Enteiweissung des Blutes geschah mit Quecksilberjodjodkalium und Salzsäure, die Zuckerbestimmung nach der Allihn'schen Methode.

Was die Beziehung der Schilddrüse zur Pankreasglykosurie anbelangt, so hat Lorand[2]) angegeben, dass nach Exstirpation der Schilddrüse unter Zurücklassung der Parathyreoideae, Hunde, denen das Pankreas entfernt worden war, keine Zuckerausscheidung mehr zeigten. Ich habe bei einem Hunde, der 14 Tage lang nach Exstirpation des Pankreas eine durchschnittliche Glukosenmenge von 4 pCt. ausgeschieden hatte, die Schilddrüsen vollständig entfernt; die Tetanie setzte am dritten Tage nach der Operation ein; das Thier frass trotzdem die gewohnte gemischte Kost und schied dabei 5 pCt. Glucose täglich aus. Am sechsten Tage nach der Operation frass das Thier nicht mehr; der Urin enthielt nur noch Spuren von Glukose; am siebenten Tage waren in dem spärlich entleerten Urine — das Thier frass nichts mehr und nahm auch keine Flüssigkeit mehr auf — auch nicht mehr Spuren von Traubenzucker vorhanden; am Abend des siebenten Tages war das Thier im tetanischen Anfalle eingegangen. Dass hungernde Pankreasthiere keine Glukosurie zeigen, ist bekannt. Mein Versuch kann nicht in direkte Parallele zu dem Lorand'schen gesetzt werden, da ich die Schilddrüsen mit den Epithelkörperchen exstirpirt hatte. Dass aber die vollständigen Ausfallserscheinungen, wie sie in der tödtlichen Tetanie sich äussern, die Pankreasglykosurie nicht hemmen, geht aus dem erwähnten Fall evident hervor.

Lorand betont übrigens selber die Möglichkeit, dass das Ver-

1) Knöpfelmacher, Wien. klin. Wochenschr. 1904. S. 244.

2) Lorand, Transactions of the Pathological Society of London. Vol. 57. 1906. Part I. pag. 13.



Tabelle VII.

Hündin von 8000 g Körpergewicht am 3. März 1908.

Datum.	Urinmenge ccm	Glukosegehalt pCt.	Glukosegehalt g	Fütterung.	Bemerkungen.
3.—4. 3.	500	—	—	Gem. Kost	
4.—5. 3.	800	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
5.—6. 3.	420	—	—	Gem. Kost	
6.—7. 3.	420	—	—	Gem. Kost	
7.—8. 3.	450	—	—	Gem. Kost	
8.—9. 3.	480	—	—	Gem. Kost	
9.—10. 3.	450	—	—	Gem. Kost	
10.—11. 3.	450	—	—	Gem. Kost	
11.—12. 3.	450	—	—	Gem. Kost	Operirt am 12. 3. Grosse blutreiche Drüsen. Morph.-Aether-Narkose.
12.—13. 3.	Verloren.	—	—	Gem. Kost	
13.—14. 3.	400	—	—	Gem. Kost	Gewicht: 7000 g.
14.—15. 3.	420	—	—	Gem. Kost	
15.—16. 3.	100	—	—	Gem. Kost + 100 g Glukose	
16.—17. 3.	150	—	—	Gem. Kost	
17.—18. 3.	250	Spuren.		Gem. Kost	
18.—19. 3.	450	Spuren.		Gem. Kost	
19.—20. 3.	465	—	—	Gem. Kost	
20.—21. 3.	480	Spuren.		+ 100 g Glukose Gem. Kost	
21.—22. 3.	500	Spuren.		Gem. Kost	
22.—23. 3.	500	—	—	Gem. Kost	
23.—24. 3.	500	—	—	Gem. Kost	
24.—25. 3.	500	—	—	Gem. Kost	
25.—26. 3.	600	—	—	Gem. Kost	
26.—27. 3.	600	—	—	Gem. Kost	
27.—28. 3.	620	—	—	Gem. Kost	
28.—29. 3.	780	—	—	Gem. Kost	
29.—30. 3.	730	—	—	Gem. Kost	
30. 3.—1. 4.	750	—	—	Gem. Kost	
1.—2. 4.	800	—	—	Gem. Kost	
6.—7. 4.	860	—	—	Gem. Kost	
7.—8. 4.	700	—	—	Gem. Kost	
10.—11. 4.	715	—	—	Gem. Kost	
11.—12. 4.	1000	—	—	Gem. Kost	
12.—13. 4.	700	—	—	Gem. Kost	
13.—14. 4.	680	—	—	Gem. Kost	Am 14. wiederum operirt. Kleine accessorische Nebenschilddrüse entfernt (ziemlich tief unten an der Trachea liegend).
14.—15. 4.	—	—	—	Frisst nicht, säuft nicht.	
15.—16. 4.	25	—	—	Frisst nicht.	
16.—17. 4.	—	—	—	Frisst nicht.	
17.—18. 4.	—	—	—	Frisst nicht.	
18.—19. 4.	200	1,2	2,4	Mittags gefressen.	Abends 3 ccm Schilddrüsensaft subcutan.
19.—20. 4.	50	—	—	Frisst nicht, säuft nicht.	Abends 3 ccm Schilddrüsensaft subcutan.
20.—21. 4.	—	—	—	Frisst nicht.	
21.—22. 4.	50	2,4	1,2	Frisst nicht, säuft nicht.	Urin eiweisshaltig, enthält zahlreiche rothe Blutkörperchen, keine Cylinder.
22.—23. 4.	—	—	—	Frisst nicht, säuft nicht.	Abends 3 ccm frisch. Schilddrüsensaft intravenös. In der Nacht Exitus.

schwinden der Glukose „terminale“ Erscheinung sein könne. Die vorliegenden Versuche zeigen jedenfalls wiederum, wie die in der ersten Mittheilung, dass bei den thyreoidektomirten Hunden, bei denen die Ausfallserscheinungen in tödtlicher Tetanie sich äusserten, eine Herabsetzung der Assimilationsgrenze für Traubenzucker besteht.

Bei einem dieser Hunde, Tabelle VII, trat spontane Glukosurie ein, ohne dass vermehrte Kohlehydrate zugeführt worden waren, ja selbst, als das Thier drei Tage keine Nahrung mehr zu sich genommen hatte. Die subcutane Injection von frischem Schilddrüsensaft hatte in diesem Falle das Allgemeinbefinden des Thieres in keiner Weise günstig beeinflusst. Der Hund verweigerte trotz der Injection jegliche Nahrungsaufnahme und starb kurz nach der dritten Injection.

Zusammenfassung.

I. Die vollständige Thyreoidektomie, die in tödtlicher Tetanie sich charakterisirt, zeigt bei Hunden symptomatisch eine Herabsetzung der Assimilation für Traubenzucker, wie im Ganzen an 14 Hunden beobachtet werden konnte.

II. Diese Stoffwechselstörung tritt nicht unmittelbar im Anschluss an die Operation auf, sondern erst, sobald sich Ausfallserscheinungen überhaupt zeigen.

III. Bei einer ganzen Reihe von Thieren (Hunden), denen die Hauptschilddrüsen entfernt worden waren, die aber niemals irgend welche Krankheitszeichen erkennen liessen, aber durch Nebenschilddrüsen geschützt waren, zeigte sich keine Glukosurie nach Zufuhr von 100 g Traubenzucker.

IV. Eines der Thiere zeigte spontane Glukosurie, auch im hungernden Zustande; dieser Hund war mit Injectionen von frischem Schilddrüsensaft behandelt worden, ohne dass der Allgemeinzustand des Thieres günstig dadurch beeinflusst worden wäre.

V. Die Zufuhr von Tabletten begünstigt die Assimilation der Glukose, insofern sie die Ausfallserscheinungen überhaupt zu compensiren vermag.

VI. Da die Glukosurie erst gleichzeitig mit der Tetanie einsetzt, oft erst am 4.—5. Tage nach der Operation, ist nicht anzunehmen, dass die Störung auf eine glykolytische Function der Schilddrüsen hinweist, sondern als Ausfallssymptom in Zusammenhang mit der Störung des Nervensystems steht.

VII. Die Glukosurie geht parallel mit Hyperglykaemie.

VIII. Von Thieren mit vollständiger Thyreoidektomie eignen sich überhaupt nur wenige für Stoffwechseluntersuchungen, da die Thiere theils im ersten tetanischen Anfalle eingehen, theils weil sie jegliche Nahrungsaufnahme verweigern und Schlundsondenfütterung bei solchen Hunden unmöglich ist, da sofort bei Einführung der Sonde ein Anfall ausgelöst wird.

Die Arbeit wurde ermöglicht durch die Unterstützung, die mir das Curatorium der Gräfin Bose-Stiftung zu Theil werden liess.

XXII.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Marburg a. L.

Zur Pharmakologie der Kreislaufscoordination.

Von

V. Sonnenkalb.

(Curven in Diagrammformat am Ende der Arbeit.)

Einleitung.

Ueber die Einwirkung der Arzneimittel auf den menschlichen Kreislauf sind eingehendere Untersuchungen noch nicht angestellt worden. Man hat sich im allgemeinen begnügt, rein aus dem klinischen Verlauf von der Wirksamkeit oder Unwirksamkeit eines Kreislaufmittels sich zu überzeugen, und hat dabei manche interessanten Beobachtungen gemacht, deren genauere Analyse mit den damaligen Methoden der Inspection, Palpation, des Pulszählens und der Feststellung von Diurese und Athmung jedoch nicht immer gelang. Die Pharmakologie hat uns dann durch Thierversuche unter Anwendung der verschiedensten Methoden (Druckmessung, Plethysmographie, Arbeit am isolierten Herzen etc.) die Pharmakodynamik unserer Kreislaufmittel geklärt und hat uns manchen werthvollen Aufschluss gebracht auch über Dinge, die uns klinisch bekannt, aber nicht deutbar waren. Die Werthschätzung dieser wissenschaftlichen Resultate darf jedoch nicht zu weit gehen, denn man muss immerhin bedenken, dass sie vorwiegend am gesunden Thier gewonnen worden sind, und dass ihre Uebertragung von einer andern Thiergattung auf den Menschen nicht für alle Einzelheiten angängig ist. Der Forderung Pawlow's, Pharmakologie am kranken Thier zu treiben, ist von verschiedenen Seiten wohl nachgekommen worden, auch für Untersuchungen von Kreislaufmitteln. (Romberg, Pässler u. A.), doch sind diese Untersuchungen nicht sehr zahlreich.

Zur Klärung unserer Kenntnisse ist es aber unbedingt nothwendig, die Erfahrung am menschlichen Kreislauf, am gesunden wie am kranken, direkt zu gewinnen. Zwei Momente standen diesem Vorgehen entgegen; erstens die für eine Anzahl von Präparaten nach Ort und Jahreszeit oft schwankende Stärke der Arzneimittel die Fixirung des wirksamen chemischen Complexes, die Anwendungsform und zweitens die Untersuchungstechnik. In beiden Punkten haben wir in den letzten Jahren ganz bedeutende Fortschritte gemacht, indem wir gerade bei Kreislaufmitteln eine Anzahl von Präparaten erhalten haben, die eine constante Wirkung besitzen, die sich vor allem auch mit Umgehung



des Magen-Darmkanals anwenden lassen. Auch unsere Technik hat sich bedeutend verbessert. Die Bestimmungen des diastolischen und systolischen Blutdrucks (Sahli, Strassburger, Erlanger-Hooker, Massing u. A.) im Verein mit einem neuen Instrument zur unblutigen Bestimmung des Blutdrucks (Tonometer-Recklinghausen) haben uns in Stand gesetzt, uns in den peripheren Gefässgebieten doch mit einer gewissen Genauigkeit über den dort herrschenden Blutdruck zu orientiren. Dass wir hierbei natürlich keine absoluten Werthe erhalten, braucht wohl nicht weiter ausgeführt zu werden. Hat man aber bei ein und demselben Patienten bei fortlaufenden Bestimmungen immer die gleichen Fehler, so kann man natürlich mit einiger Reserve Schlüsse aus diesen Bestimmungen auf den Kreislauf ziehen. Man ist sogar schon weiter gegangen und hat aus der Combination der systolischen und diastolischen Werthe, in Verbindung mit der Pulszahl, gewisse Werthe gebildet, die uns über Strömungsgeschwindigkeit, Herzarbeit etc. Aufschluss geben und uns die Möglichkeit bieten sollen, zwei wichtige Faktoren des Kreislaufs auseinander zu halten, die Arbeit des Herzens und die der peripheren Gefässe. Näheres über diese Punkte ist weiter unten ausgeführt.

Damit fallen die hauptsächlichsten hindernden Momente für die Untersuchung am Menschen fort, und ich habe mich in Folge dessen auf Veranlassung von Herrn Priv.-Doc. Dr. v. d. Velden[1]) mit der Wirkung der wichtigsten Herz- und Gefässmittel auf den menschlichen Kreislauf eingehend beschäftigt. Ich habe Versuche angestellt mit Campher, Coffein, Theobromin, Natr. nitros., Chloralhydrat, Morphium, Kochsalz, Atropin, Kal. jodat. Die beiden letzteren Stoffe, über die die vorliegenden Versuche noch keine eindeutigen Resultate ergeben haben, müssen erst noch durch eine längere Reihe von Experimenten in ihrer Wirkung festgelegt werden. Sodann habe ich mich noch mit einem neueren Präparat, dem Bromural (α-Monobromisovalerianylharnstoff) beschäftigt, das uns in bestimmten Fällen in der Marburger medizinischen Klinik so gute Dienste leistete, dass es uns einer eingehenden Untersuchung werth erschien.

Ich habe mich bei meinen Versuchen der von v. d. Velden in seinen Arbeiten festgelegten und ausführlich beschriebenen Functionsprüfung des Kreislaufs bedient, und habe dieselbe mit dem v. Recklinghausen'schen Tonometer, das wegen seiner exacten Arbeit jetzt wohl allgemein bevorzugt wird, ausgeführt. Es würde mich zu weit führen, wollte ich genau auf diese Art der Kreislaufprüfung eingehen, ich muss dabei auf das im vorigen Jahre erschienene Buch von v. d. Velden[2]) hinweisen, und kann sie nur mit einigen Worten beschreiben.

Das Wesentliche ist, dass an den Kreislauf bestimmte, ganz genau abzustufende Anforderungen gestellt werden. Hierbei werden bestimmte Messungen ausgeführt, die die Art des Zusammenarbeitens von Herz und Gefässen erkennen lassen sollen. Der zu Untersuchende wird nacheinander 1. horizontal liegend, 2. und 3. sitzend, und zwar einmal mit horizontal gelagerten und dann mit herabhängenden Beinen,

1) Sitzgsber. d. Gesellsch. z. Bef. d. ges. Naturw. Marburg. I. 1908. 1.
2) Coordinationsstörungen des Kreislaufs. Marburg 1907.



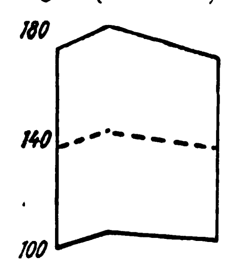
und 4. stehend mit dem Tonometer gemessen, wobei die Manschette am rechten Arm in Herzhöhe befestigt und dieser rechtwinklig gebeugt passiv (durch eine Mitella) am Körper fixiert wird. In jeder Stellung werden diastolischer Werth oscillatorisch, systolischer Werth palpatorisch in Kubikcentimetern H_2O bestimmt, zugleich jedesmal der Puls und zu Anfang jeder Functionsprüfung die Athmung gezählt. Aus diesen Werthen ist es nun möglich, den in dem Armbezirk herrschenden Gefässtonus, den arteriellen Mitteldruck, Pulswelle, Strömungsintensität, einzeln systolische Herzarbeit und Herzleistung in der Zeiteinheit zu berechnen. Alle Maasse, die sich auf das Herz beziehen, sind dabei relativ, da sie aus der Peripherie gewonnen sind, und in bestimmten Fällen überhaupt nicht zu gebrauchen, nämlich dann, wenn ein Antagonismus der Gefässweite zwischen Peripherie und Splanchnicusgebiet besteht, der so und so oft verkannt wird. Wir werden darauf später noch genauer eingehen. Es hat sich nun gezeigt, dass sich beim normalen Menschen ein ganz bestimmter Verlauf der Curven, auch der für die Herzarbeit, ergiebt, der nur in ganz geringen Grenzen variirt. Ich lasse zunächst aus Veldens Arbeit eine dieser als normal anzusprechenden Coordinationsprüfungen folgen, eine Curve wie ich sie auch beim Normalen stets gefunden habe. Dabei haben die in der 1. Rubrik stehenden Ausdrücke nach der v. d. Velden'schen Definition folgende Bedeutung:

R = Athmungsfrequenz.
n = Pulsfrequenz.
s = systolischer Druck.
d = diastolischer Druck.
p = Pulsdruck (Amplitude).
m = Mitteldruck.

q = Blutdruckquotient.
n × m = rel. Maass für die Strömungsintensität.
m × q = rel. Maass für die Herzarbeit.
m × q × n = rel. Herzarbeit in der Zeiteinheit.

Die verschiedenen Stellungen 1—4 (s. oben) sind mit A, B, C, D bezeichnet.

Fig. 1 (Versuch I).



Versuch I.

Prot. 1. W. M., 20 Jahre. 15. 12. 1906.

	A	B	C	D
R	20	—	—	—
n	72	70	70	78
s	172	180	174	168
d	100	105	104	102
p	72	75	70	66
m	136	142	139	135
$q = \frac{p}{s}$	0,41	0,41	0,4	0,39
$n \times p$	5148	5250	5140	5148
$m \times \frac{p}{s}$	55,8	58,2	55,6	52,6
$m \times \frac{p}{s} \times n$	4017	4074	3892	4096

Normaler Mensch. (Aus Velden, Coordinationsstörungen des Kreislaufs, S. 62.)
m und s zeigen etwas höhere Werthe. Reaction in normalen Grenzen, bei D Neigung zum Abfall. d zeigt einen s annähernd parallelen Verlauf. p, an der oberen physiologischen Grenze, hält sich mit seinen reactiven Werthen in den als normal anerkannten Grenzen, während q wie s eine geringe, aber noch physiologische Tendenz zum Fallen zeigt. n × p hält sich, wie das Minutenproduct, auf gleicher Höhe. Die Herzarbeit zeigt gegen Ende mehrfach Tendenz zum Fallen. Frequenzreaction ist normal.

Resultat: Coordinirtes, normales Bild, alle Werthe in normalen Grenzen. Nach Strassburger und Hooker spricht der ganze Befund auch für normalen Verlauf des Kreislaufs.

Der Vergleich pathologischer Verhältnisse mit dieser normalen Curve der Functionsprüfung lässt nun natürlich einen berechtigten Schluss zu auf die krankhaften Kreislaufänderungen, und durch die von Velden durchgeführte Analyse sind wir auch befähigt, nicht nur zu bestimmen, ob allgemein ein hoher oder tiefer Blutdruck vorliegt, sondern auch, selbstverständlich mit gewissen Einschränkungen, welche Componente wir vorwiegend bei den krankhaften Erscheinungen des Kreislaufes ergriffen ist. Sodann können wir feststellen, ob das pathologische Functioniren der Kreislaufregulation durch Mehranforderungen, wie sie diese Prüfung mit sich bringt, noch gesteigert wird. Sehr oft hat man im Anfang der Prüfung keine krankhaften Verhältnisse, sie kommen bei Anforderungen an die beiden Kreislaufcomponenten im Verlauf der Prüfung erst heraus. Zu betonen ist aber, dass man sich wohl davor hüten muss, die Werthe, die in directer Beziehung zur Herzarbeit stehen, als absolute anzusehen, denn sie sind ja gewonnen durch Beobachtung nur eines, und zwar eines beschränkten Abschnittes der Peripherie; doch sind sie für einfach liegende Verhältnisse untereinander gut zu verwerthen, wenn nämlich gleichsinnige Veränderungen in allen Gefässgebieten vorliegen. Nun lehrt aber die Erfahrung, dass zwischen Peripherie und Spanchnicusgebiet unter Umständen ein Antagonismus besteht, dass die gut arbeitenden Vasomotoren Erweiterungen der Bauchgefässe mit einer peripheren Constriction beantworten und umgekehrt. Dann sind die unter den drei letzten Rubriken (B, C, D) gewonnenen Werthe als Ausdruck der Herzenergie auf keinen Fall zu verwerthen. Hält man sich das Obenerwähnte vor Augen und lässt sich nicht verleiten, durch die gewonnenen Werthe Schlüsse zu ziehen, zu denen unsere Versuchsmethode eben nicht berechtigt, so haben wir hier eine Functionsprüfung für den Kreislauf vor uns, die den klinischen Ansprüchen genügt, wie auch die durch unsere Versuche gewonnenen Resultate beweisen werden, die eigentlich stets das aus Thierexperiment und klinischen Erfahrungen hergeleitete Urtheil über die entsprechenden Pharmaca bestätigen, ihre Wirkungsweise sogar genauer und präciser umgrenzen.

Welche Vortheile unsere Versuchsanordnung vor der bei Gebrauch der Arzneimittel von einzelnen Autoren angewandten Blutdruckmessung in der gleichbleibenden, meist liegenden Stellung haben, liegt auf der Hand. Wir sind nur durch Relationen zwischen den Werthen der



einzelnen Stellungen berechtigt, einen Schluss auf die **Herzarbeit** zu ziehen, namentlich dadurch, dass wir ihr Verhalten den geringen Anforderungen des Stellungswechsels gegenüber untersuchen. Zugleich gewinnen wir ein sicheres Urtheil darüber, ob der Tonus der Gefässe kräftig und constant ist, ob er mit einer normalen oder hypernormalen Erregbarkeit der Vasomotoren einhergeht. Denn unzweifelhaft giebt es auch eine mit Vasodilatation einhergehende Uebererregbarkeit der Vasomotoren, also es ist die Aenderung von Tonus und Erregbarkeit nicht immer gleichsinnig. Dasselbe findet sich auch in Bezug aufs Herz.

Ich stellte nun die I. Messung kurz vor Verabreichung des Mittels an und sah, wie sich die Kreislaufverhältnisse in ihren beiden Componenten verhielten, und konnte dann durch weitere, nach Eintritt der pharmakologischen Wirkung eingeleitete Messungen sehr schön constatiren, welche der beiden Componenten vorwiegend, Herz oder Gefässe, und wie sie beeinflusst wurden. Bemerken möchte ich nur, dass es nicht immer möglich war, eine völlige Beruhigung vor der Messung in den einzelnen Stellungen abzuwarten, da wir es oft mit Schwerkranken zu thun hatten. Wir haben uns dann dadurch geholfen, dass wir die Stellungsänderung durch Unterstützung möglichst passiv ausführen liessen. Ich habe jede Versuchsreihe zunächst mit einer Reihe normaler Fälle begonnen, und bin dann erst zum pathologischen Kreislauf übergegangen, und es ist hier im allgemeinen schon zu sagen, dass am kranken Circulationssystem dieselben Veränderungen auf Zufuhr der Pharmaca, nur noch eclatanter, zu Tage traten wie beim Normalen.

Die Eintheilung der folgenden Capitel ist so getroffen, dass nach einer kurzen orientirenden Uebersicht über die bisher bekannten Thatsachen der in Frage stehenden Substanzen, die Resultate zusammenhängend besprochen werden, wie sie sich aus unseren Untersuchungen ergaben. Am Schluss der einzelnen Capitel stehen dann diesbezügliche Protokolle, von denen selbstverständlich nur ein kleiner Theil in extenso mitgetheilt werden konnte.

Campher.

Die Wirkung des Camphers auf den Kreislauf ist bis jetzt wohl nur thierexperimentell eingehend untersucht worden. Nach diesen Versuchen zerfällt die Wirkung des Camphers in 2 Componenten: 1. in die Wirkung aufs Cor, 2. in die auf die peripheren Gefässe und ihre nervösen Centralapparate. Während nun die erstere ein viel umstrittenes Gebiet darstellt, darf man die Gefässwirkung des Camphers wohl für das Thier als allgemein anerkannt darstellen. Man hat gefunden, dass nach Camphergaben am Thier der Blutdruck steigt, und zwar, dass diese Steigerung eine periodische ist (Wiedemann).[1]) Diese Druckerhöhung wird nach den eingehenden Versuchen Wiedemann's hervorgerufen durch eine Erregung der medullären Vasomotorencentren (cf. auch Lewin).[2]) Paessler[3]) wies nach, dass

1) Wiedemann, Beiträge zur Pharmakologie des Camphers. Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 6.

2) Lewin, Beiträge zur Pharmakologie des Camphers. Arch. f. exper. Pharmakologie. Bd. 27.

3) Paessler, Experimentelle Untersuchungen über die allgemeine Therapie der Kreislaufstörungen bei acuten Infectionskrankheiten. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 64.



eine Steigerung des Tonus nicht nur am normalen, sondern auch am pathologischen Kreislauf regelmässig eintritt. Winterberg[1]) fand zwar nach grossen Dosen eine Vasodilatation, verlegte aber den Angriffspunkt des Camphers in diesen Fällen in die peripheren Apparate. Was nun die Wirkung des Camphers aufs Cor anlangt, so hat sich zunächst gezeigt, dass derselbe auf das normal arbeitende Herz gar keine Wirkung ausübt, wenigstens beim Säugethier nicht. Gottlieb[2]) giebt an, dass der Campher an der absoluten Kraft der normalen Systole keine Aenderungen hervorrufe; unzweifelhaft günstig ist dagegen die Wirkung, die am geschädigten Cor durch Campher hervorgerufen wird. Gottlieb präcisirt seine Resultate dahin, dass der Campher „bei pathologischem Versagen die Anspruchsfähigkeit oder Erregbarkeit des Herzens steigert, so dass das Herz zu neuen Leistungen fähig wird." Im Gegensatz zu diesen durchweg günstigen Resultaten kam Winterberg[1]) zu dem Ergebniss, dass Campher in jedem Falle schädigend auf das Warmblüterherz einwirke. Böhme[3]) stellte dann noch fest, dass der Campher an den reizerzeugenden Apparaten angreift im Sinne einer Erregbarkeitssteigerung. Diesen Versuchen, die durchaus nicht eindeutig sind, stehen die günstigen klinischen Erfahrungen gegenüber, wenn auch Happich unter Umständen eine schädigende Wirkung des Camphers aufs Cor festgestellt hat. Untersuchungen am menschlichen Kreislauf mit den neuen Untersuchungsmethoden fehlen noch.

Gehen wir nun zu unseren Versuchen über, die wir am Menschen mit der Eingangs besprochenen Methode angestellt haben. Wir haben im Ganzen 8 Campherversuche sowohl am Kreislaufgesunden wie am Kreislaufkranken (Arteriosklerose, decompensirtes Vitium, Kreislauf-Insufficienz in Folge von Infectionskrankheiten, Kreislauf-Neurosen) unternommen, und zwar haben wir Ol. camph. fort. in Dosen von 1,0—2,0 subcutan injicirt. Erwähnt sei der principielle Unterschied zwischen unsern Versuchen und den oben erwähnten am Thier unternommenen, der in der Grösse der angewandten Dosen liegt (2,0 Ol. camph. = ca. 0,007 pro Kilogramm Mensch gegen 0,5—0,2 pro Kilogramm Kaninchen). Der Verlauf der Versuche war derartig, dass wir nach Feststellung der Anfangswerthe die Injection folgen liessen, und sodann die 2. Messung ungefähr 20 Minuten, die 3. Messung 50 Minuten nach der Injection vornahmen.

Am meisten ins Auge springt die Wirkung des Camphers auf die Vasomotoren. In den meisten Fällen sahen wir zunächst eine wenn auch nicht sehr starke Uebererregbarkeit der Gefässnerven: deutlich tritt das bei einem Fall von Pneumonie mit gleichzeitiger Kreislaufschwäche hervor (Versuch IV), wo die Spitze der diastolischen Werthe in der II. Messung bei C liegt, und bei einem Falle von Arteriosklerose in der II. Messung bei D. Weniger eclatant, aber fast immer vorhanden war diese Vasomotorenerregbarkeit bei den anderen Versuchen. Andererseits fanden wir bei einem Mitralvitium, das schwer decompensirt in die Klinik kam und dessen Kreislauf durch Strophantin und Campher

1) Winterberg, Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung des Camphers auf das Herz und die Gefässe der Säugethiere. Pflüger's Arch. Bd. 14.

2) Gottlieb, Herzmittel und Vasomotorenmittel. Verh. d. XIX. Cong. f. innere Med. Wiesbaden 1901.

3) Böhme, Ueber die Wirkung des Camphers auf das durch Chloralhydrat vergiftete Froschherz. Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 52.



schon bedeutend gebessert war (Versuch III), eine geringere Vasomotorenerregbarkeit nach der Injection als bei der I. Messung, wo die Gefässnerven colossal erregt arbeiteten. Neben dieser Uebererregbarkeit des Vasomotorensystems tritt aber schon gewöhnlich bei der II. Messung ein kräftigerer Gefässtonus hervor, namentlich da, wo wir es mit einem labilem Gefässsystem zu thun haben (Versuch II, III); das zeigt sich einmal in dem Hochgehen der diastolischen Werthe, und dann auch in einem regelmässigen Verlauf der 2. Curve. Namentlich bei der schon erwähnten Pneumonie (Versuch IV) wird der Tonus im allgemeinen kräftig und gleichmässig, während daneben bei C eine geringe Erregbarkeit hervortritt. Den besseren Tonus fanden wir auch bei dem oben erwähnten Mitralvitium (Versuch III), bei dem dagegen die Erregbarkeit gleichzeitig abnahm, sowie bei 2 Phthisen, die ja unter ihrem labilen Gefässsystem oft sehr zu leiden haben. Sein Optimum dagegen erreicht der Tonus gewöhnlich erst später, nach 50 Minuten, bei der III. Messung. Wenn man sieht, wie aus einer uncoordinirten oft eine coordinirte Curve wird, so ist das an und für sich wohl beweisend genug. Der frühere labile Gefässtonus ist stark, hält sich constant auf seiner Höhe und vermag sich der oft schwankenden Herzarbeit in vollkommenster Weise anzupassen.

Zugleich vermochten wir in den meisten Curven einen äusserst günstigen Einfluss auf die Herzarbeit festzustellen. In den meisten Fällen handelt es sich um eine Regulation der vorher schwankenden Thätigkeit des Cor, ein besseres Reagiren auf die vermehrten Anforderungen, die an dasselbe bei den verschiedenen Körperhaltungen gestellt wurden. Daneben war in einigen Fällen und zwar gerade da, wo der Kreislauf und die Herzkraft besonders darnieder lagen, ein deutliches Steigen der Energie sowohl in der Einzel- wie der Gesammtleistung festzustellen, während es in anderen Fällen ausblieb. Die hauptsächlichste Herzwirkung des Camphers scheint also in einem zweckmässigen Ansprechen des Cor auf die ihm übermittelten Reize zu bestehen. Die gute Regulation der Herzthätigkeit konnten wir bei einer Arteriosklerose beobachten, wo die Herzarbeit bei der I. Messung von A bis D constant abfiel und nur durch die Pulsfrequenz bei D hochgehalten werden konnte, bei den anderen dagegen sich mehr auf constanter Höhe hielt. Auch bei 2 Fällen von Pneumonie (Versuch IV, V) war das zu sehen. Weniger eklatant, aber doch erkennbar spricht sich dieses Verhalten in den anderen Protokollen aus. Interessant ist es, dass bei dem oben schon erwähnten Fall von Mitralinsufficienz (Versuch III), wo das Herz zuerst mit einem starken, aber schwankenden Kraftaufwand arbeitete, die Arbeitsleistung offensichtlich auf ein geringes Maass zurückgeführt wurde. Was nun die absolute Kräftigung der Herzarbeit durch Campher anbelangt, so zeigt sich eine solche namentlich in 2 Fällen von Pneumonie (Versuch IV, V), wo das Herz sehr geschwächt und der Puls weich war. In beiden Fällen steigt die absolute Herzenergie beträchtlich an.

Während so der Camhper auf jede einzelne Kreislaufcomponente einen unzweifelhaft günstigen Einfluss ausübt, wird die Wirkung dadurch eine noch bessere, dass das Zusammenarbeiten von Vasomotoren und Cor ein besseres, oft optimales wird.



Andererseits muss man aber zugeben, wie schon Schmiedeberg anführt, dass die Wirkung des Camphers in ihrer Stärke nie genau zu dosiren ist. Der Erfolg, der in dem einen Falle eklatant ist, lässt im anderen doch zuweilen zu wünschen übrig.[1]) Dasselbe gilt von der Dauer der Campherwirkung. Sie tritt relativ schnell ein. Immer konnten wir sie nach spätestens 20 Minuten schon verzeichnen, ausser in einem Falle (Versuch V), wo sie erst nach 50 Minuten hervortrat. Andererseits klingt sie schnell ab, bei einigen Versuchen schon nach 50 Minuten und zwar betrifft das Abklingen nicht beide Factoren gleichzeitig. Wir sahen ein Sinken des Tonus bei noch hochgehaltener Herzthätigkeit und umgekehrt.

Es ergiebt sich also aus den Untersuchungen, dass der Campher ein gut und namentlich schnell wirkendes Analepticum für den ganzen Kreislauf ist; dass er aber wegen seiner kurzen Wirkungsdauer oft, mindestens 2stündlich in Dosen von 2,0—3,0, gegeben werden muss, wenn länger dauernde Effecte erzielt werden sollen. Soll dem Kreislauf über ein akutes Erlahmen hinweggeholfen werden, z. B. beim Collaps, nach der Narkose, so wird es hier vorzügliche Dienste leiden. Weiterhin scheint es seine beste Wirkung da zu entfalten, wo hauptsächlich das Herz schwer durch eine organische Erkrankung seines Muskels geschädigt ist. Es stimmt dies mit der klinischen Erfahrung vollständig überein. Es ist uns nur der Einblick in die Dynamik des Camphers am menschlichen Kreislauf klarer geworden und die Indication können wir präciser stellen.

Versuch II.

Prot. 2. C. Sch., 20 Jahre. 4. 12. 1907 (siehe Fig. 2 hinten).

	Zeit: 9,55.				Zeit: 10,25.				Zeit: 11,0.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	24	—	—	—	22	—	—	—	26	—	—	—
n	80	80	86	84	76	96	88	104	80	96	96	112
s	130	144	148	128	142	142	150	132	142	144	146	134
d	68	82	82	70	84	88	94	82	84	90	90	82
p	62	62	66	58	58	54	56	50	58	54	56	52
m	99	113	115	99	113	115	122	107	113	117	118	108
$q = \frac{p}{s}$	0,48	0,43	0,45	0,45	0,41	0,39	0,37	0,38	0,41	0,38	0,38	0,39
$n \times p$	4960	4960	5676	4872	4408	5184	4928	5200	4640	5184	5376	5824
$m \times \frac{p}{s}$	47,5	48,6	51,7	44,5	46,3	44,8	45,1	40,7	46,3	44,5	44,8	42,1
$m \times \frac{p}{s} \times n$	3802	3887	4450	3742	3521	4306	3972	4229	3706	4268	4305	4717

Normaler Fall. Kein pathologischer Befund.

I. 9 Uhr 55 Min.: Bei B reagiren die peripheren Gefässe mit einer übermässigen Contraction, bei C halten sich die Widerstände ungefähr auf derselben Höhe, um dann bei D wieder stark abzufallen. Wir haben also eine vasomotorische Uebererregbarkeit vor uns. Die Arbeit der Einzelsystole steigt entsprechend der stärkeren Contraction bei B an, ebenso die gesammte Herzleistung. Ein noch stärkerer Anstieg beider Werthe erfolgt bei C, wohl um die bestehenbleibende Gefässcontraction der

1) Wie aus unseren Protokollen klar hervorgeht.



Peripherie zu überwinden. Bei D fällt Gefässtonus und Herzarbeit gleichsinnig ab. Das Herz passt sich also den erregten Vasomotoren gut an.

10 Uhr 5 Min.: Subcut. Inject. von Ol. camphor. fort. 2,0.

II. 10 Uhr 25 Min.: Während das periphere Gefässsystem sich bei B contrahirt, fällt die Einzelarbeit des Herzens ab, eine erhöhte Pulsfrequenz paralysirt diese verminderte Contractionsintensität aber gut. Bei C steigen die peripheren Widerstände noch mehr, es liegt also eine übernormale Vasomotorenerregbarkeit vor, auch die Einzelsystole ist kräftiger, die Arbeit in der Zeiteinheit sinkt dagegen ab. Bei D lässt die Gefässcontraction nach, ebenso die systolische Arbeit des Herzens, während seine Gesammtleistung ansteigt. Während also in der Contractionsstärke des Herzens sich eine Tendenz zum Abfall zeigt, wird durch Pulsverschiebung eine den Ansprüchen entsprechende Arbeit vom Cor geleistet. Die Widerstände sind in toto etwas erhöht im Vergleich zu I.

III. 11 Uhr: Bei B ein normales reactives Ansteigen der Widerstände, die bei II. vorhandene periphere Contraction bei C bleibt hier weg. Der Abfall der Widerstände bei D ist normal gross. Die diastolischen Werthe ergeben also dasselbe Bild wie bei I., nur sehr gut coordinirt, ein Zeichen von ruhigem, gleichmässigem Tonus. In der Arbeit der Einzelsystole erscheint wieder eine leichte Tendenz zum Abfall, wobei aber durch Steigen der Pulsfrequenz und das ausgezeichnete Zusammenarbeiten der beiden Kreislauffactoren eine so vorzügliche Regulation geschaffen wird, dass ein coordinirtes Bild entsteht und der Mitteldruck einen ruhigen, annähernd normalen Verlauf nimmt.

Versuch III.

Prot. 6. M. V., 22 Jahre. 3. 12. 1907.

	Zeit: 9,40.				Zeit: 10,10.				Zeit: 10,40.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	24	—	—	—	24	—	—	—	20	—	—	—
n	64	60	60	48	56	56	38	42	48	56	44	48
s	124	140	136	158	130	136	130	134	120	132	136	130
d	78	88	82	92	90	98	92	96	84	92	90	86
p	46	52	54	66	40	38	38	38	36	40	46	44
m	101	114	109	125	110	117	111	115	102	112	113	108
$q = \frac{p}{s}$	0,37	0,37	0,4	0,42	0,31	0,28	0,29	0,25	0,3	0,3	0,34	0,34
$n \times p$	2944	3120	3240	3168	2240	2128	1444	1596	1728	2240	2024	2112
$m \times \frac{p}{s}$	37,4	42,2	43,6	52,5	34,1	32,8	32,2	32,2	30,6	33,6	38,4	36,7
$m \times \frac{p}{s} \times n$	2392	2531	2616	2520	1910	1835	1223	1352	1469	1882	1690	1763

Vitium mitrale, kam am 13. 11. schwer decompensirt in die Klinik, am 3. 12. war eine leichte Compensation wieder erreicht.

I. 9 Uhr 40 Min.: Ein sehr erregter Kreislauf. Bei B reagiren die peripheren Gefässe ganz normal, während das Cor in der Einzelsystole einen übermässigen Kraftaufwand macht, der durch Herabgehen der Pulsfrequenz ausgeglichen wird. Bei C verringern sich die Widerstände etwas, die Herzarbeit steigt in beiden Werthen nur wenig an, der Mitteldruck sinkt. Bei D dagegen tritt eine Contraction in Peripherie und Splanchnicusgebiet ein, also ein Zeichen von Vasomotorenerregbarkeit. Zugleich steigt die Auswurfsmenge stark an, was allerdings durch ein Herabgehen des Pulses compensirt wird. Wir finden also auffallende Schwankungen in der Herzenergie, die etwas durch entsprechende Ausschläge des Pulses wieder ausgeglichen werden.

9 Uhr 50 Min.: subcut. Inject. von Ol. camphor. fort. 1,0.

II. 10 Uhr 10 Min.: Das Emporschnellen der systolischen Werthe fällt ganz weg. Bei B finden wir das normale Verhalten der Gefässe, während aber die Herzarbeit etwas abfällt. Bei C tritt die normale Dilatation der Peripherie ein, verbunden mit einem leichten Abfall der einzelsystolischen Leistung des Cor, die aber durch Pulsverlangsamung eine starke Verminderung der Gesammtleistung ergiebt. Bei D findet sich eine geringe periphere Vasoconstriction, die jedoch gegen die bei I D sehr abgenommen hat. Herzenergie und -Arbeit in der Zeiteinheit bleiben fast die gleichen.

Die Widerstände sind gegen I gesteigert, der Tonus der Gefässe ist kräftiger und constanter. Was das Herz anbetrifft, so ist die Einzelarbeit der Systolen eine regelmässige geworden, während die Pulszahl noch etwas schwankt.

III. 10 Uhr 40 Min.: Ein fast coordinirtes Bild, wenigstens in den diastolischen Werthen. Der Tonus ist also gut, die vasomotorische Uebererregbarkeit fällt ganz weg. Am Herz dagegen tritt eine etwas übernormale Leistung in der Einzelsystole schon bei B zu Tage, die sich bei C zu einer so übermässigen gestaltet, dass die Auswurfsmenge beträchtlich ansteigt, allerdings tritt hier der Puls compensatorisch mit einem starken Abfall ein. Bei D fällt die Arbeit der Einzelsystole ab, die Gesammtleistung steigt dagegen.

Während also die Vasomotorenthätigkeit auf einem Optimum angelangt ist, klingt die regulatorische Wirkung aufs Herz schon wieder ab.

Versuch IV.

Prot. 7. R. G., 54 Jahre. 5. 12. 1907.

	Zeit: 9,20.				Zeit: 10,10.				Zeit: 10,35.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	24	—	—	—	28	—	—	—	30	—	—	—
n	112	116	108	116	96	112	108	116	104	116	116	116
s	150	144	152	120	144	156	162	135	150	145	158	128
d	72	70	76	66	80	84	88	82	78	84	84	75
p	78	74	76	54	64	72	74	53	72	61	74	53
m	111	107	114	93	112	120	125	108	114	114	121	101
$q = \frac{p}{s}$	0,52	0,51	0,5	0,45	0,44	0,46	0,46	0.39	0,48	0,42	0,47	0,41
$n \times p$	8736	8584	8208	6264	6144	8064	7992	6148	7488	7076	8584	6148
$m \times \frac{p}{s}$	57,7	54,6	54,6	41,8	49,3	55,2	57,5	42,5	54,7	48,3	56,9	41,8
$m \times \frac{p}{s} \times n$	6465	6330	5894	4855	4731	6182	6210	4931	5691	5603	6597	4851

Croupöse Pneumonie. Temp. 39°, Puls weich und frequent.

I. 9 Uhr 20 Min.: Das typische Bild eines seinen Anforderungen nicht gewachsenen Kreislaufs. Das Herz arbeitet gegen verringerte Widerstände. Statt der normalen Reaction findet sich bei B ein weiteres Sinken der peripheren Widerstände, zugleich mit einer verringerten Arbeit der Einzelsystole, die durch die geringe Pulserhöhung nicht paralysirt wird. Es sinkt demnach auch der Mitteldruck. Bei C liegt von Seiten der Gefässe ein Versuch vor, den Tonus zu erhöhen, während die Einzelsystole gleichbleibt und die gesammte Arbeit des Cor rasch weiter sinkt. Bei D tritt eine collapsartige Erweiterung des Splanchnicusgebietes ein und zugleich eine geringere periphere Dilatation. Ebenso fällt das Auswurfsvolumen, und da die Reaction des Pulses minimal bleibt, die Gesammtleistung des Cor. Also neben einem labilen Gefässsystem ein erschöpftes Cor.



9 Uhr 30 Min.: subcut. Inject. von Ol. camphor. fort. 1,5.

II. 10 Uhr 10 Min.: Bei B ein allerdings unter dem Normalen bleibendes Ansteigen der peripheren Widerstände und ein kräftiges Reagiren der Herzleistungen in Energie und Action. Bei C steigen die Widerstände etwas an, ein Zeichen für eine geringe Erregung des Vasomotorensystems. Das Cor zeigt sich auch dem gewachsen, indem die Contractionsstärke steigt, während sich durch Herabgehen des Pulses die Gesammtarbeit auf gleicher Höhe hält. Bei D sinken die Gefässwiderstände. Es liegt eine Erweiterung des Gefässsystems vor, namentlich im Splanchnicusgebiet, bei nur wenig herabgesetzter Vasoconstriction in der Peripherie. So sehen wir, dass der gebesserte Gefässtonus, obgleich das Cor in seinen Leistungen auch jetzt wieder schwächer zu werden droht, das rapide Sinken des Mitteldrucks etwas aufhält. Also neben einer Besserung der Herzarbeit von A—C ein relativ guter Gefässtonus durch die ganze Curve. Der hohe Pulsdruck trotz der gesteigerten Widerstände zeigt deutlich die Kräftigung der Herzarbeit.

III. 10 Uhr 30 Min.: Bei B findet die reactive Erhöhung der peripheren Widerstände statt. Trotzdem die Arbeit der Einzelsystole und in geringerem Grade diejenige der Zeiteinheit herabgeht, bleibt deshalb der Mitteldruck auf seiner Höhe. Bei C sind die Widerstände ungefähr die gleichen, die Arbeit des Herzens steigt dagegen. Bei D gehen die Widerstände, namentlich im Splanchnicusgebiete, herab, die Herzleistungen sinken aber rapid ab, so dass sich das Bild dem von I D wieder nähert.

Während also der bei II gestärkte Gefässtonus nur leise anfängt abzuklingen, ist die erheblich gebesserte Herzenergie schon beträchtlich zurückgegangen.

Versuch V.

Prot. 8. M., 40 Jahre. 23. 1. 1908.

	Zeit: 4,20.				Zeit: 4.50.				Zeit: 5,20.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	36	—	—	—	36	—	—	—	36	—	—	—
n	72	84	84	88	72	84	80	80	76	84	80	84
s	120	122	126	126	128	122	130	130	120	134	132	130
d	70	70	78	86	72	70	82	84	72	82	82	80
p	50	52	48	40	56	52	48	46	48	52	50	50
m	95	96	102	106	100	96	106	107	96	108	107	105
$q = \frac{p}{s}$	0,42	0,43	0,38	0,32	0,44	0,43	0,37	0,35	0,4	0,39	0,38	0,38
$n \times p$	3600	4368	4032	3520	4032	4368	3840	3680	3648	4368	4000	4200
$m \times \frac{p}{s}$	39,9	41 3	38,8	33,9	44	41.3	39,1	37,4	38,4	42,1	40,7	39,9
$m \times \frac{p}{s} \times n$	2873	3467	3256	2985	3168	3467	3130	2996	2918	3538	3253	3352

Croupöse Pneumonie einen Tag nach der Krise. Temp. 36,1⁰. Der Puls weich, irregulär. Horizontale Lage wegen starker Dyspnoe nicht herzustellen.

I. 4 Uhr 20 Min.: Da P. bei A nicht völlig horizontal liegt, so darf die ausbleibende periphere Vasoconstriction noch zum normalen gerechnet werden. Die Herzarbeit steigt etwas an. Dagegen zeigt sich eine Labilität der Splanchnicusgefässe bei C und D, während die peripheren Gefässe auf die immer zunehmende Splanchnicusdilatation mit einer starken Contraction reagiren. Daher steigt trotz des immer sinkenden Pulsvolumens der Mitteldruck in der Peripherie an. Der Puls macht nur bei D einen schwachen Anlauf, dem dauernden Abfall der Herzleistungen zu begegnen.

4 Uhr 30 Min.: subcut. Inject. von Ol. camphor. fort. 1,5.



II. 4 Uhr 50 Min.: Bei B tritt in der Peripherie eine Vasodilatation ein. Einzelsystolische Arbeit und Mitteldruck sinken gleichzeitig, während ein Fallen der Gesammtarbeit des Cor durch Pulsvermehrung aufgehalten wird. Bei C und D liegen im wesentlichen dieselben Verhältnisse vor wie bei I. Zustand von Herz und Gefässen haben also keine nennenswerthe Veränderung erfahren.

III. 5 Uhr 20 Min.: Bei B eine starke periphere Contraction, die um so eher als vasomotorische Uebererregbarkeit anzusehen ist, als bei A nicht völlig horizontale Lage des P. vorlag. Es entsteht also bei B ein kräftiger Gefässtonus, der auch bei C und D anhält. Die Herzleistung, die bei B ziemlich angestiegen ist, fällt bei C und D langsam wieder, ohne durch übermässiges Heruntergehen eine Incoordination hervorzurufen, bei D unterstützt durch erhöhte Pulsfrequenz.

Es zeigen sich also Cor und Vasomotoren den an sie gestellten Anforderungen gewachsen.

Coffein.

Auch hier muss streng unterschieden werden zwischen der Gefäss- und der Herzwirkung. Ausser zahlreichen Thierexperimenten stehen uns eine ganze Reihe am Menschen angestellter Versuche zur Verfügung.

Was die Gefässcompomente anlangt, haben wir es mit einem Mittel zu thun, das durch starke Gefässcontraction, hervorgerufen durch Reizung der vasomotorischen Centren, eine Erhöhung des Blutdrucks bewirkt [Wagner[1]) und Bock[2])]. Santesson[3]) giebt an, dass die Vasoconstriction um so grösser sei, je niedriger vorher der Blutdruck war. Riegel[4]) hat am Menschen übereinstimmende Beobachtungen gemacht und zwar auch am pathologischen noch ausgeprägter als am normalen. Nur Aubert[5]) schliesst sich dieser Ansicht nicht an. Hedbom[6]) fand fernerhin eine Dilatation der Coronargefässe, also eine bessere Durchblutung des Herzens bei Anwendung von Coffein.

Die Herzwirkung des Coffein äussert sich einmal in einer Aenderung der Pulsfrequenz und zweitens in einer Beeinflussung der Herzenergie. Ueber die Pulsveränderung beim Säugethier haben die Untersuchungen ganz einheitliche Resultate ergeben: Bei kleinen Dosen Pulsverlangsamung, bei grösseren Beschleunigung, die sich schliesslich, kurz vor dem Stillstand, bis zum Delirium cordis steigert [Wagner[1]), Swirski[7]), Bock[2])]. Nur Cushny's[8]) Versuche ergaben sofort eine Beschleunigung. Die anfängliche Pulssenkung ist bedingt durch Vagusreizung [Swirski[7])], (cf. auch Bock's Versuche am isolirten Herzen), die Beschleunigung der Herzaction durch directe Wirkung auf die Reiz aussendenden Theile des Herzens [Cushny[8])]. Die grosse Reihe von am Menschen angestellten Versuchen (Wagner, Leblond, Frerichs, Riegel) ergaben bei ganz verschiedenen grossen Dosen bald eine Erhöhung, bald eine Abnahme der Pulsfrequenz. Es ist das ja dadurch ganz erklärlich, dass bei dem einen Menschen eben das Vaguscentrum, bei andern das Cor stärker anspricht.

1) Wagner, Experimentelle Untersuch. über den Einfluss des Coffein auf's Herz u. Gefässapparat. Inaug.-Dissert. Berlin. 1885.
2) Bock, Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 43.
3) Santessen, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 12.
4) Riegel, Verhandl. d. III. Cong. f. inn. Med. Wiesbaden. 1884.
5) Aubert, Plüger's Arch. Bd. 5.
6) Hedbom, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 8 u. 9.
7) Swirski, Pflüger's Arch. Bd. 103.
8) Cushny, Arch. internal. de pharmacodyn. T. IX.



Die Energie und die Contractionsgrösse des Cor wird gleichzeitig stark erhöht [Santesson[1]), Dreser[2]) bei kleinen Dosen, Maki[3]), Hedbom[4])] und bei der meist gleichzeitig vorhanden gesteigerten Pulsfrequenz in noch höherem Maase die Leistung in der Zeiteinheit. Santesson[1]) macht diese vermehrte Herzarbeit, die nach ihm bei geschwächtem Kreislauf besonders stark hervortritt, abhängig von einem Reiz, der von der Erhöhung der peripheren Widerstände ausgelöst wird (cf. die negativen Resultate Bock's). Nur Aubert[5]) fand bei seinen Versuchen eine Abschwächung der Herzenergie. Wir haben wohl die Berechtigung, aus all den obigen Ergebnissen auf eine gesteigerte Herzenergie schliessen zu dürfen.

Wir haben mit Coffein natrio-salicyl. 10 Versuche angestellt. Gewöhnlich wurde die 1. Druckbestimmung 10 Minuten vor, die 2. circa 30 Minuten, die 3. ca. 1 Stunde nach Verabreichung des Coffeins gemacht. Bei den ersten 4 Versuchen verabreichten wir das Mittel per os in Dosen von 0,3—0,4. Da aber hierbei die Resultate ziemlich verwischt waren, verwendeten wir bei den folgenden 6 Versuchen die subcutane Injection in Dosen von 0,2, und erhielten mit diesen Gaben sehr klare Bilder. Nur einmal, bei einer Pneumonie, haben wir 0,36 injicirt.

Was die Wirkung auf die Gefässcomponente des Kreislaufs anbelangt, so haben wir an allen Fällen bis auf einen, wo wir Coffein per os gaben, eine meist sehr erhebliche Steigerung der peripheren Widerstände nachweisen können. Bei einer hochgradigen Arteriosklerose zeigte sich die Vasoconstriction nur undeutlich, aber auch da war sie vorhanden. Bei den 3 anderen Versuchen, wo wir Coffein per os verabreichten, konnten wir nun weiterhin constatiren, dass die Gefässwirkung eintrat, ohne dass die Arbeitsleistung des Cor irgend welche Veränderung zeigte. Es scheint also die Erhöhung des Tonus auf kleinere Gaben hin einzutreten, als die Herzwirkung. Weiterhin fanden wir, dass mit dem erhöhten Tonus zugleich eine bedeutend gesteigerte Vasomotorenerregbarkeit Hand in Hand ging, so dass z. B. aus einer coordinirten Kreislaufcurve eine solche wurde, wie wir sie beim Gefäss-Neurotiker so häufig finden. Und zwar klingt diese Uebererregbarkeit nicht, wie beim Campher, nach kurzer Zeit ab, sondern ist in fast allen Fällen auch durch die 3., nach einer Stunde vorgenommenen Messung noch zu verfolgen. Wie hochgradig und geradezu verderblich diese Uebererregbarkeit werden kann, zeigt uns ein Fall von decompensirter Mitralinsufficienz (Versuch VIII), der bei Digitalis-Gebrauch eben anfing, sich wieder zu compensiren. Es tritt hier beim Aufsetzen eine so heftige Vasoconstriction ein, dass die Herzarbeit, offenbar bei Vollwirkung des Coffein, relativ sinkt. Andererseits sehen wir bei einer Pneumonie (Versuch IX) mit sehr labilem Gefässsystem eine als Herzreiz gewiss sehr heilsame geringe Uebererregbarkeit mit gutem Tonus entstehen.

Gehen wir nun zur Wirkung des Coffein auf das Cor über, so

1) l. c. S. 252 Anmerkung 3.

2) Dreser, Arch. f. exper. Pharmak. Bd. 24.

3) Maki, Ueber den Einfluss des Campher, Coffein, Alkohol auf das Herz. Inaug.-Dissert. Strassburg. 1884.

4) l. c. S. 252 Anmerkung 6.

5) l. c. S. 252 Anmerkung 5.



konnten wir zunächst bei allen Versuchen ausser bei einem Falle von Pneumonie, ein mehr oder minder bedeutendes Herabgehen der Pulsfrequenz constatiren, das oft schon nach 30 Minuten ganz ausgeprägt war, zuweilen erst nach einer Stunde deutlich hervortrat. Eine Beschleunigung fanden wir jedenfalls nie. Freilich wird das Sinken des Pulses manchmal dadurch undeutlich, dass, wohl auch als Ausdruck einer Uebererregbarkeit, ein starkes Emporschnellen stattfindet, sobald an den Kreislauf die geringsten Anforderungen gestellt werden (Versuch 9, 7). Es liegt dann also bei A die Pulszahl sehr tief, um dann mehr oder weniger stark zu steigen. Ferner trat bei unseren Versuchen meist eine nicht unbeträchtliche Steigerung der absoluten Herzenergie und eine Erhöhung des Pulsvolumens zu Tage, die Amplitude wurde grösser. Das fanden wir sowohl beim normalen wie beim pathologischen Kreislauf. Wir fanden es bei einer hochgradigen Myodegeneratio (Versuch VII) und zwar so ausgeprägt, dass das Herz offenbar auf die Höhe seiner Leistungskraft gespannt wurde. Den an dasselbe gestellten Mehranforderungen der Functionsprüfung konnte es dann nicht mehr nachkommen; diese Energiesteigerung fand sich ebenfalls bei einer Arteriosklerose, wo auch das Cor seine schon vor Coffeininjection gesteigerte Energie noch stark erhöhte. Deutlich, aber weniger eklatant bewiesen uns das auch die meisten andern Curven. Die Erhöhung der Herzenergie blieb aus bei dem schon erwähnten Vitium mitrale (Versuch 8), wo das sich eben etwas erholende Cor gegen ein enorm übererregbares Vasomotorensystem arbeiten musste, und bei einer decompensirten Aorteninsufficienz, wo sich dem Cor, das an und für sich schon seiner gesteigerten Arbeit nicht gewachsen war, noch eine erneute Vasoconstriction entgegenstellte. Mit dieser unzweifelhaften Erhöhung der Leistungsfähigkeit des Herzens verbindet sich aber oft eine sehr starke Uebererregbarkeit. Das zeigt sich ja schon in dem häufigen Emporschnellen des Pulses, das nicht immer durch gesteigerte Anforderungen von Seiten des Gefässsystems bedingt ist. So finden wir im Verlauf der systolischen Werthe, wie aber auch im Verlauf der die Herzenergie bezeichnenden Curven oft Spitzen, die einer Coordination direct zuwiderlaufen. Ein solches unerwünschtes Emporschnellen der Herzarbeit finden wir besonders eklatant bei der schon oben erwähnten Aorteninsufficienz in der III. Messung und bei einer Arteriosklerose, also grade in solchen Fällen, wo eine Ueberspannung der Herzleistung eher schädlich wirkt. Dass diese auf's Höchste getriebene Kraft des Herzens dazu führen kann, dass bei geringen Mehranforderungen es sich eben erschöpft und versagt, beweist uns eine Myocarditis (Versuch 8) in seiner III. Messung, wo die systolischen Werthe und zugleich der Mitteldruck bei der 3. und 4. Stellung rapide abfallen. Dagegen äussert sich die Uebererregbarkeit des Cor wenig beim normal arbeitenden Herzen; die Steigerung von Herzenergie und Pulsvolumen wird dort durch die Verlangsamung der Pulsfrequenz ausgeglichen.

Auf ein decompensirtes Mitralvitium möchten wir noch hinweisen, dem sofort nach der Aufnahme in die Klinik 0,7 Strophantin intravenös injicirt wurde, und wo zwar der Puls von 120 auf 90 sank, ohne dass aber häufige, eine Stunde lang wiederholte Messungen eine Aenderung



im Blutdruck zeigten. Nach Injection von 0.4 Coffein. natr. salicyl. subcutan stiegen sofort systolische und diastolische Werthe beträchtlich an, während der Puls noch ein wenig weiter sank.

Es sei mir nun gestattet, eine Parallele zwischen der Wirkungsweise von Campher und Coffein zu ziehen. Der erstere wirkt auf die Gefässe und das Cor, aber so, dass durch ein leichtes Erregungsstadium hindurch ein gleichmässigerer, constanterer und meist wenig erhöhter Gefässtonus eintritt, neben einer vermehrten Anspruchsfähigkeit des Cor, die aber durchaus nicht mit gesteigerten Leistungen einherzugehen braucht, und eigentlich nie von erheblicherer Uebererregbarkeit begleitet ist. So kommt es, dass auf dem Höhepunkt der Wirkung ein mehr oder weniger coordinirtes Bild zu Tage tritt. Das fanden wir beim Coffein nie. Die Vasoconstriction ist unzweifelhaft eine kräftigere, die Hebung der absoluten Herzenergie und der Gesammtleistung des Cor eine stärkere, ja oft eine bis zur maximalen Arbeitsleistung führende. Damit verbunden ist aber stets eine beträchtliche Uebererregbarkeit von Herz und Gefässen, die schon beim Versuch am normalen Menschen aus einem coordinirten einen uncoordinirten Kreislauf macht, und beim stark pathologischen Cor, das gewissermassen seine Kraft ökonomisch ausnutzen muss, zuweilen wohl zu einer unnützen und deshalb schädlichen Kraftvergeudung führt. Hervorzuheben ist dagegen die längere Wirkungsdauer des Coffein. Wir haben in keinem Falle bei der III. Messung, die in einem Versuche erst anderthalb Stunden nach Verabreichung von Coffein gemacht wurde, ein Absinken der Wirkung gesehen, während die des Camphers oft schon nach 40 Minuten mehr oder weniger abgeklungen war. Nur bei einem Versuch, wo allerdings nach Verabreichung des Coffein per os überhaupt kein deutlicher Ausschlag hervortrat, war der Widerstand nach $1^1/_2$ Stunden auf die Norm zurückgesunken.

Also dürfen wir wohl behaupten, dass das Coffein ein intensives und wohl nie versagendes Herz- und Gefäss-Analepticum ist, dass den Vorzug einer langen Wirkungsdauer hat. Die Fälle, in denen es anzuwenden ist, sind im Wesentlichen dieselben, wie die, die schon beim Campher Erwähnung fanden, eben überall da, wo ein darniederliegender Kreislauf acut gebessert werden soll. Vorsicht ist bei der Dosirung, vielleicht mehr wie beim Campher, dort geboten, wo ein krankes oder dauernd überangestrengtes Myocard zu kräftigeren Leistungen angeregt werden soll. Die Klinik lernt daraus, dass der Campher ein ausgezeichnetes, allerdings nicht starkes, in häufigen Dosen zu gebendes Analepticum für Cor und peripheres Gefässsystem ist, das vorwiegend bei Erkrankungen des Herzens anzuwenden ist, aber nicht das Optimum unserer Kreislauftherapie ist, sondern am allerbesten combinirt mit einem Cardiotonicum seine Verwendung findet. Mit einem Körper aus der Digitalisgruppe vereint bildet es eine sehr gut ineinandergreifende Kreislauftherapie (Velden[1]). Andererseits ist das Coffein vorwiegend anzuwenden bei acutem Versagen des peripheren Kreislaufs, wie ja auch schon Paessler und Romberg erwähnt haben. Giebt man für die Peripherie grosse Dosen, bis zu 1,0

1) Münch. med. Wochenschr. 1906. 44.

und mehr pro die, so darf man nicht vergessen, dass damit oft über das Ziel hinausgeschossen wird, und das Cor nicht seine optimale Wirkungskraft erhält. Es zeigt uns die acute Uebererregbarkeit des Kreislaufs nach Coffein in sehr schöner Weise, wie die zahlreichen Herz- und Gefässneurosen auf der Basis zu reichlichen Kaffeegenusses zu Stande kommen können.

Versuch VI.

Prot. 8. Frau C. 30. 11. 1907 (siehe Fig. 3).

	Zeit: 11,10.				Zeit: 11,50.				Zeit: 12,15.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	20	—	—	—	18	—	—	—
n	64	76	72	94	60	64	76	76	60	68	72	72
s	130	138	130	125	148	156	150	150	142	158	152	154
d	72	80	75	70	84	96	86	90	84	100	92	92
p	58	58	55	55	64	60	64	60	58	58	60	62
m	101	109	102	97	116	126	118	120	113	129	122	123
$q = \frac{p}{s}$	0,45	0,42	0,43	0,44	0,43	0,38	0,43	0,4	0,41	0,37	0,39	0,4
$n \times p$	3712	4408	3960	5170	3840	3840	4864	4560	3480	3944	4320	4464
$m \times \frac{p}{s}$	45,4	45,8	43.9	43,1	49,9	47,9	50,7	48	46,3	47,7	47,6	49,2
$m \times \frac{p}{s} \times n$	2909	3479	3158	4053	2993	3057	3856	3648	2780	3246	3426	3542

Normaler Fall: Percussion und Auscultation dss Herzens ohne pathol. Befund.

I. 11 Uhr 10 Min.: Fast vollkommen normale Verhältnisse. Der Gefässtonus ist gut. Der Verlauf der Einzelleistungen des Herzens ist befriedigend, vielleicht bei C und D eine leichte Tendenz zum Abfall zu verzeichnen, was aber bei D durch ein fast übermässiges Emporschnellen des Pulses ausgeglichen wird.

11 Uhr 20 Min.: subcut. Inject. von Coffein. natrio-salicyl. 0,2.

II. 11 Uhr 50 Min., III. 12 Uhr 15 Min.: Die Widerstände sind vermehrt. Es hat sich, namentlich bei III, eine Uebererregbarkeit des Vasomotorensystems herausgebildet (II D und III B, D). Auch die Herzenergie ist nicht unwesentlich gestiegen, die Pulswellen sind grössere. Die gesteigerte Einzelleistung des Cor wird aber durch eine sehr ausgesprochene Pulsverlangsamung so ausgeglichen, dass sich die Herzarbeit in der Zeiteinheit auf gleicher Höhe mit der der Anfangsmessung hält.

Versuch VII.

Prot. 9. Pf., 63 Jahre. 12. 11. 1907.

Mitralinsufficienz, Myodegeneratio, Arteriosklerose. Puls irregulär und inaequal.

I. 10 Uhr 35 Min.: Es steht im Vordergrund das labile Gefässsystem. Bei B tritt statt der physiologischen, peripheren Contraction eine Dilatation ein, gleichzeitig sinkt die Herzleistung in beiden Werthen ab. Bei C fallen die peripheren Widerstände weiter, um bei D ihr Minimum zu erreichen. Das Cor arbeitet, nachdem seine Leistungen von A—B gefallen sind, jetzt gut und gleichmässig. Der Mitteldruck sinkt von A—D in Folge der peripheren Dilatation continuirlich.

10 Uhr 45 Min.: Coffein. natrio-salicyl. 0,2 subcut. injicirt.

II. 11 Uhr 5 Min.: Im Vergleich zu I sind Widerstände und Herzarbeit beträchtlich erhöht, in Folge dessen ist auch die Pulswelle deutlich grösser. Bei B reagirt die Peripherie mit, allerdings übermässiger, compensatorischer Vasoconstriction. Auch die Herzarbeit steigt im einzelnen, wie besonders in der Zeiteinheit, an. Bei C

	Zeit: 10,35.				Zeit: 11,5.				Zeit: 11,35.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	20	—	—	—	20	—	—	—
n	52	46	52	52	40	56	52	52	44	48	44	60
s	152	140	138	135	150	166	158	150	170	180	160	145
d	80	75	72	70	72	86	80	82	88	90	88	80
p	72	65	66	65	78	80	78	68	82	90	72	65
m	116	107,5	105	102	111	126	119	116	129	135	124	112
$q = \frac{p}{s}$	0,47	0,46	0,48	0,48	0,52	0,48	0,49	0,45	0,48	0,5	0,45	0,45
$n \times p$	3744	2990	3432	3380	3120	4480	4056	3536	3608	4320	3168	3900
$m \times \frac{p}{s}$	54,5	49,6	50,4	49,4	57,7	60,5	58,3	52,2	61,9	67,5	55,8	50,4
$m \times \frac{p}{s} \times n$	2835	2285	2620	2571	2308	3386	3032	2714	2725	3240	2455	3024

tritt, wie normal, eine periphere Dilatation an, die Herzarbeit sinkt. Bei D tritt eine geringe Erhöhung der peripheren Widerstände ein, vielleicht als Reaction auf das in der Einzelleistung beträchtliche, in der Gesammtleistung weniger starke Sinken der Herzthätigkeit. Absolut (im Vergleich zu I) leistet also das Cor mehr, ist aber den Anforderungen relativ weniger gewachsen. Das Gefässsystem zeigt eine leichte Uebererregbarkeit bei kräftigem Tonus.

III. 11 Uhr 35 Min.: Das Cor arbeitet anfangs (A und B) im Vergleich zu II einzelsystolisch mehr, was allerdings durch den verringerten Puls für die Gesammtleistung ausgeglichen wird. Bei C und D aber sehen wir einen jähen Abfall in der Herzenergie. Die Widerstände sind gegen II anfangs ebenfalls erhöht. Bei B finden wir neben dem Anstieg der Herzarbeit eine geringe periphere Gefässcontractien, sodann macht sich aber bei C und D die anfängliche Labilität des Gefässsystems wieder geltend, indem d weit unter den Anfangswerth sinkt. Da ebenso die Leistung der Einzelsystole bei C und D sehr stark abfällt, so sinkt auch der Mitteldruck constant. Die Gesammtarbeit des Cor steigt bei D durch Hochschnellen des Pulses wieder an. Das Cor, Anfangs in seinen Leistungen kräftiger, reagirt auf Anforderungen schlechter als bei der I. Messung; der bessere Gefässtonus, wie wir ihn bei II fanden, klingt ab.

Versuch VIII.

Prot. 6. M. V., 22 Jahre. 25. 11. 1907.

	Zeit: 4,45.				Zeit: 5,15.				Zeit: 5,55.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	24	—	—	—	30	—	—	—	24	—	—	—
n	68	76	76	80	60	68	80	80	72	76	76	76
s	120	128	138	148	115	138	142	150	120	134	140	152
d	86	92	94	98	92	110	112	112	94	98	100	116
p	34	36	44	50	23	28	30	38	26	36	40	36
m	103	110	116	123	103	124	127	131	107	116	120	134
$q = \frac{p}{s}$	0,28	0,28	0,31	0,34	0,2	0,2	0,21	0,25	0,22	0,27	0,29	0,23
$n \times p$	2312	2736	3344	4000	1380	1904	2400	3040	1872	2736	3040	2736
$m \times \frac{p}{s}$	28,8	30,8	35,9	41,8	20,7	24,8	26,7	32,7	23,5	31,3	34,8	30,8
$m \times \frac{p}{s} \times n$	1961	2340	2733	3345	1242	1686	2133	2620	1695	2380	2645	2342

Mitralostium, im Beginn der Compensation. Er kam am 13. 11. schwer decompensirt in die Klinik. Puls zeigt noch starke Intermittenzen.

I. 4 Uhr 45 Min.: Stark incoordinirtes Bild. Die diastolischen Werthe liegen in normaler Höhe, die systolischen Anfangs tief unter derselben, die Herzarbeit ist also stark erniedrigt. Während nun bei B eine der physiologischen gleichstehende periphere Gefässcontraction eintritt, steigen die peripheren Widerstände auch bis D continuirlich an, ohne dass eine Splanchnicuserweiterung vorhanden ist. Es liegt also eine enorme vasomotorische Uebererregbarkeit vor. Das Herz schnellt, um die sich immer steigernden Widerstände zu überwinden, in Energie- und Zeiteinheitsarbeit bis D continuirlich empor und überschreitet dabei das Maass. Es reagirt also auch übermässig. So finden wir für ein Cor, das die Decompensation eben zu überwinden anfängt, die denkbar ungünstigsten Verhältnisse.

4 Uhr 55 Min.: **Coffein. natrio-salicyl.** 0,2 **subcut. injicirt.**

II. 5 Uhr 15 Min.: Die Widerstände sind gegen I noch gestiegen, ebenso die vasomotorische Uebererregbarkeit. Das Cor leistet im einzelnen wie in der Zeiteinheit relativ geringere Arbeit, wohl als Ausdruck dafür, dass es den Widerständen nicht gewachsen ist. Der Puls, bei A niedriger wie bei der gleichen Stellung der I. Messung, erreicht später dieselbe Höhe.

III. 5 Uhr 55 Min.: Der Gefässtonus hat wieder etwas nachgelassen, eine vasomotorische Uebererregbarkeit, grösser als bei I, tritt aber bei D noch deutlich zu Tage, ist jedoch geringer wie bei II. Die Herzarbeit steigt bis C steil an, um bei D etwas nachzulassen. Der Puls ist im Vergleich zu I unbedeutend verlangsamt.

Versuch IX.

Prot. 7. R. G., 54 Jahre. 7. 12. 1907.

	Zeit: 4,0.				Zeit: 4,25				Zeit: 4,45.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	30	—	—	—	30	—	—	—	30	—	—	—
n	92	96	100	104	100	96	96	106	96	96	100	104
s	140	142	132	134	138	140	148	140	144	144	150	144
d	86	88	70	76	90	92	96	90	94	92	100	92
p	54	54	62	58	48	48	48	50	50	52	50	52
m	113	115	101	105	114	116	120	115	119	118	125	118
$q = \frac{p}{s}$	0,39	0,38	0,47	0,43	0,35	0,34	0,33	0,33	0,35	0,36	0,33	0,36
$n \times p$	4968	5184	6200	6032	4800	4608	4608	5300	4800	4992	5000	5408
$m \times \frac{p}{s}$	44,1	43,7	47,5	45,2	39,9	39,4	39,6	37,9	41,6	42,5	41,25	42,9
$m \times \frac{p}{s} \times n$	4054	4195	4747	4696	3990	3786	3802	4023	3998	4078	4125	4418

Croupöse Pneumonie nach der Krisis. Puls weich. Patient fühlt sich sehr schwach. In der 1. Stellung muss völlig horizontale Lage, in der 2. vollkommen verticale Lage des Oberkörpers vermieden werden.

I. 4 Uhr: Bei B finden wir ganz normale reactive Contraction in der Peripherie (denn bei A Oberkörper nicht ganz horizontal, bei B nicht ganz vertical!). Bei C tritt aber ein so starker Abfall der Widerstände ein, dass das in Einzel- und Gesammtleistung kräftiger arbeitende Cor den Mitteldruck nicht hochzuhalten vermag. Bei D tritt, wohl reactiv auf eine sehr geringe Splanchnicuserweiterung hin, eine Steigerung des diastolischen Druckes ein, die Amplitude fällt dabei nur ganz unbedeutend ab. Also schlechter, labiler Gefässtonus bei gut arbeitendem Cor.



4 Uhr 5 Minuten: Subcut. Inject. von Coffein. natrio-salicyl. 0,36.

II. 4 Uhr 25 Min.: Im Vergleich zu I sind die Widerstände gestiegen bei ungefähr gleicher Herzenergie. Bei B reagirt die Peripherie normal, die Herzenergie bleibt dieselbe, während die Gesammtleistung in Folge von Pulsverlangsamung fällt. Bei C dagegen steigen die Widerstände, als Zeichen einer zu starken Vasomotorenerregbarkeit. Bei D zeigt sich die normale periphere Vasodilatation bei geringem Abfall von Einzel- und unbedeutendem Anstieg von Gesammtarbeit des Cor. Also guter Gefässtonus mit geringer Uebererregbarkeit bei gut arbeitendem Cor.

III. 4 Uhr 45 Min.: Annähernd dieselben Verhältnisse wie bei II bei noch unbedeutend gesteigerten Widerständen.

Theobromin.

Ueber die Kreislaufwirkung des Theobromin ist im Ganzen wenig thierexperimentell gearbeitet, namentlich ist die Gefässcomponente wohl vollständig vernachlässigt worden. Demgegenüber stehen sehr zahlreiche klinische Erfahrungen, die in der Literatur in vielen Arbeiten niedergelegt sind, ohne aber zu völlig übereinstimmenden Resultaten geführt zu haben.

Bock[1]) hat bei seinen Experimenten am Kreislauf nach Hering-Bock neben dem Coffein auch Theobromin pur. und Diuretin (Theobr. natr. salicyl.) angewandt und dabei die gleichen Resultate erhalten: Beschleunigung des Pulses und bei kleinen Dosen geringe Steigerung, bei grossen stets Abfall des Blutdrucks. Er ist der Ansicht, dass Theobromin gleich wie das Coffein einen schädigenden Einfluss auf's Herz ausübe (cf. auch das Capitel über Coffein). Demgegenüber stehen die klinischen Erfahrungen, dass Theobromin gerade bei cardialem Hydrops, also bei decompensirtem Herzen als Diureticum seine günstige Wirkung entfaltet. In allen diesen Fällen ist eine Kräftigung und Regulation des Pulses beobachtet worden, und wo der Blutdruck gemessen worden ist, auch eine Steigerung desselben. Kress[2]) allerdings schiebt die Besserung der Herzthätigkeit nur auf das Verschwinden des Kreislauf beschwerenden Momentes des Hydrops. Pfeffer[3]) dagegen constatirt, dass schon vor wesentlichem Abnehmen der Wassersucht der Puls kräftig, die Herzaction ruhig wird, Irregularitäten und Dyspnoe verschwinden. Ebenso sind Hoffmann, Geisler, Babcock und Askanazy der Meinung, dass eine directe günstige Beeinflussung des Herzens durch Theobromin vorliege. Ja, Schmieden[4]) giebt an, dass auch ohne vermehrte Harnabsonderung in wenigen Fällen eine so starke bis zur Arrhythmie gesteigerte Pulsbeschleunigung eintrat, dass das Mittel abgesetzt wurde. Die Gefässcomponente des Theobromin hat Breuer[5]) in einer Arbeit gewürdigt. Er kommt nach Versuchen, die er bei Nephritikern und Arteriosklerotikern mit hohem Blutdruck gemacht hat, zu der Ansicht, dass es „den durch weit verbreitete Enge der kleinen Gefässe pathologisch gesteigerten Blutdruck etwas herabsetze." Er nimmt also eine vasodilatatorische Wirkung an. Zugleich giebt er an, dass es der pathologisch gesteigerten Reflexerregbarkeit entgegen wirke, und so die spastische Gefässverengerung der Arteriosklerotiker aufhebe. Askanazy[6]) dehnt die vasodilatatorische Wirkung des Coffeins auf die Coronargefässe, die Hedbom bei seinen Thierexperimenten gefunden

1) Bock, Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 43.
2) Kress, Münch. med. Wochenschr. No. 38. 1891.
3) Pfeffer, Centralbl. f. gesammte Therapie. 1891. H. 3.
4) Schmieden, Centralbl. f. klin. Med. 1891. No. 30.
5) Breuer, Münch. med. Wochenschr. 1893. No. 4.
6) Askanazy, Deutsch. Arch. f. klin. Med. 1905. Bd. 56. H. 3 u. 4.



hat, auch auf das Diuretin aus und begründet so die günstige Wirkung des Diuretins bei Angina pectoris.

Wir haben mit Theobromin 8 Versuche angestellt, und zwar hauptsächlich (6 Mal) am Arteriosklerotiker, dessen Reaction auf dieses Mittel augenblicklich wohl das grösste Interesse beansprucht. Wir bedienten uns dabei des Theobromin. natrio salicyl., des Diuretins (Knoll), das wir in Dosen von 1,5—2,0 per os gaben. Nachdem wir die I. Messung vorgenommen hatten, gaben wir das Mittel und stellten dann die II. Messung ca. 30, die III. 60—70 Minuten nach dessen Verabreichung an. Auch hier konnten wir gut die Wirkung auf die Gefässe und die auf das Herz von einander trennen.

Die Gefässcomponente ist wohl von besonders grossem Interesse. Zunächst fanden wir bei allen von uns angestellten Versuchen eine Verminderung der peripheren Widerstände, die um so beträchtlicher war, je grösser bei der I. Messung die Vasoconstriction war. Wir sahen niemals bei unseren Versuchsbedingungen ein so hochgradiges Fallen, dass der diastolische Druck tief unter die normalen Werthe gerückt wäre, dagegen stellten sich bei der pathologisch gesteigerten Vasoconstriction einiger Arteriosklerotiker die Widerstände auf die untere Grenze des normalen Maasses ein. Sehr schön zeigte uns das eine Arteriosklerose (Versuch XII), deren Herz sehr stark arbeitete, um die stark gesteigerten Widerstände zu überwinden. Schon nach 25 Minuten waren dieselben auf das Normale abgesunken. Freilich zeigten die Gefässe einmal (Versuch XII) nach kurzer Zeit, schon nach 1 Stunde, eine leichte Tendenz, den Tonus wieder zu erhöhen; es tritt das aber nicht ausgesprochen zu Tage. Häufig tritt das Maximum der Vasodilatation erst in der III. Messung hervor. Mit dieser Gefässerweiterung geht nun Hand in Hand eine, beim Arteriosklerotiker sehr ausgeprägte Erregbarkeitsänderung. Bei den Fällen zunächst, wo wir es von vornherein mit einem labilen, schlecht mitarbeitenden Gefässtonus zu thun haben (Versuch X), tritt bei der II. Messung eine mässig erhöhte Erregbarkeit ein, die bewirkt, dass die Gefässe auf die gestellten Anforderungen normal und gut reagiren. Wir sehen bei einem Phthisiker (Versuch X) einen so regelmässigen Verlauf der diastolischen Werthe in der II. Messung, dass dieselbe im Vergleich zur I. ausgezeichnet genannt werden darf. Ganz anders verhalten sich $1^1/_2$ Stunden nach Verabreichung des Diuretins die Arteriosklerotiker mit ihrem stark übererregbaren Gefässsystem. Während bei dem Anfangsversuch die peripheren Widerstände schwanken und namentlich auf das Aufrichten mit starker Vasoconstriction und Steigerung des Mitteldruckes reagiren, zeigen sie bei der II. Messung eine ausgesprochene Untererregbarkeit. Bei einem Falle (Versuch XI), wo wir zuerst eine sehr starke Uebererregbarkeit constatiren konnten, zeigten die diastolischen Werthe nach Diuretin fast keinen Ausschlag, bei einem andern (Versuch XII) trat sogar eine leichte periphere Kreislaufschwäche zu Tage. Dieses Resultat giebt uns auch den Schlüssel zu den günstigen Erfolgen mit Diuretin bei Gefässspasmen. Vermisst haben wir diese Wirkung bei einem Arteriosklerotiker, der aber ganz normale Anfangswerthe bot,

und bei einem solchen mit peripherer Kreislaufschwäche, wo im Gegentheil eine Besserung des Tonus hervortrat.

Anders verhalten sich die Gefässverhältnisse bei der III. Messung. Hier tritt fast ausnahmslos eine oft ganz erhebliche Uebererregbarkeit des Gefässsystems zu Tage. So sehen wir z. B. bei einem Patienten, der anfänglich einen ziemlichen schlechten Tonus zeigte, nach 1 Stunde einen Verlauf der diastolischen Werthe, der deutlich an das Bild eines Vasomotorikers erinnert; auch bei einem Arteriosklerotiker (Versuch XI) tritt diese Uebererregbarkeit hervor. Auch in den andern Curven ist dies mehr oder weniger deutlich ausgeprägt. Dabei bleiben, wie besonders zu bemerken ist, die Widerstände unter ihrem anfänglichen Werth. Nur bei einer Arteriosklerose bleibt diese Uebererregbarkeit aus, bei einer andern zeigte sie sich schon bei der II. Messung, um bei der III. noch zu steigen.

Darüber, wo das Diuretin angreift, sind bis jetzt am Thier wohl noch keine Versuche gemacht worden. Die Beobachtung aber, dass das Theobromin unter Umständen bei bestehenbleibender Gefässdilatation erst lähmend, dann erregend auf die peripheren Gefässe wirkt, könnte auf folgende Weise ihre Erklärung finden. Man kann annehmen, dass an ein und dem gleichen nervösen Centralapparat (also hier vielleicht in der Gefässwand) dasselbe Mittel auf die beiden Functionen, den Tonus und die Reflexerregbarkeit, in divergenter Richtung einwirkt; also dass wir im vorliegenden Falle eine Tonusabnahme und eine Erregbarkeitssteigerung annehmen können für die Fälle, bei denen keine Uebererregbarkeit und kein gesteigerter Blutdruck besteht. Dass unter pathologischen Verhältnissen gleichsinnige Veränderungen der beiden Functionen der nervösen Centralorgane eintreten können, ist ja absolut nicht auszuschliessen. Jedenfalls ist uns dieser sich auf einen Angriffspunkt beziehende Erklärungsversuch plausibeler, als die Annahme, dass das Theobromin lähmende Wirkung auf die Gefässmuskulatur und erregende auf die nervösen Centralapparate ausübt.

Die Wirkung des Diuretins auf das Herz scheint im Wesentlichen mit der des Coffeins identisch zu sein, nur tritt sie weniger stark und weniger regelmässig ein. Zunächst haben wir auch hier in einigen Fällen eine Pulsverlangsamung constatiren können, bei einem Arteriosklerotiker sogar ganz eklatant. Auch hier finden wir das Auftreten grosser Pulsschwankungen, das Emporschnellen bei gesteigerten Anforderungen, jedoch finden wir diese Erscheinungen weniger constant und auch weniger ausgeprägt wie beim Coffein. Auch eine Steigerung der Herzenergie konnten wir an einigen Fällen (Versuche X, XI) beobachten, und es scheint diese gerade da zum Ausdruck zu kommen, wo das Herz anfänglich nicht mit gesteigerter Kraft arbeitete. Diese Steigerung blieb aus bei den 2 Arteriosklerosen (Versuch XII), wo die Herzenergie bei der I. Messung schon übermässig hohe Werthe ergab. Stets finden wir aber einen einigermassen gleichmässigen Verlauf der Herzenergiecurven, d. h. während die Herzaction schwankend und übererregbar geworden ist, bleibt die Leistung der einzelnen Systolen eine annähernd constante. Die grossen Ausschläge in der Gesammtleistung des Cors sind also lediglich auf die Herzaction zu beziehen.

Aus diesen Versuchsresultaten erklärt sich also, warum das Theo-



bromin gerade bei Herzaffectionen als Diureticum so gute Dienste leistet. Es scheint in solchen Fällen, wo das Cor nicht mit genügender Kraft arbeitet, einmal die Herzkraft zu heben, ohne die schädliche Uebererregbarkeit des Coffeins hervorzubringen, andererseits dem Cor unter Umständen die Arbeit durch Verminderung der Widerstände zu erleichtern, die jedoch bei den hier angewandten Dosen nie so tief fallen, dass sie eine Kreislauferschwerung hervorrufen könnten. Freilich scheint die Herzwirkung eine zu wenig constante zu sein, als dass man darauf bauen könnte; jedenfalls kann sie, wenn sie eintritt, eine andere Herztherapie, z. B. Digitalisanwendung, unterstützen. Eine schädliche Steigerung der Arbeit des Herzens fanden wir in unseren Versuchen jedenfalls nie. Weiterhin beweisen uns die Versuche, wie günstig Diuretin den Kreislaufstörungen des Arteriosklerotikers entgegenwirkt. Je übermässiger der oft gesteigerte Tonus ist, um so eklatanter führt ihn das Diuretin zur Norm zurück, ohne dass auch hier die doch ziemlich hohen angewandten Dosen eine Kreislauf erschwerende Dilatation hervorriefen. Und wir finden auch die Erklärung dafür, wie das Diuretin spasmolytisch auf das Gefässsystem wirkt. Es tritt eben und zwar sehr bald nach der Verabreichung ein Stadium von directer Lahmlegung der Vasomotoren ein, wenn vorher eine zu grosse Uebererregbarkeit, wie wir sie ja oft bei der Arteriosklerose beobachten, bestanden hatte. Allerdings scheint diese Wirkung nur von ganz kurzer Dauer zu sein. Dabei fällt hier, wo an das Cor von Anfang an hohe Anforderungen gestellt werden, eine unnütze Steigerung der Herzarbeit weg.

Versuch X.

Prot. 2. R., 21 Jahre. 9. 11. 1907 (siehe Fig. 4).

	Zeit: 10,15.				Zeit: 10.55.				Zeit: 11,25.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	18	—	—	—	20	—	—	—	18	—	—	—
n	76	80	84	88	66	84	82	88	68	80	76	88
s	158	162	160	150	158	160	160	160	152	162	158	142
d	100	104	96	92	84	92	90	88	80	96	85	82
p	58	58	64	58	74	68	70	72	72	66	73	60
m	129	133	128	121	121	126	125	124	116	129	121	112
$q = \frac{p}{s}$	0,37	0,36	0,40	0,39	0,47	0,43	0,44	0,45	0,47	0,41	0,46	0,42
$n \times p$	4408	4640	5376	5104	4884	5712	5740	6336	4896	5280	5548	5280
$m \times \frac{p}{s}$	47,7	47,09	51,2	47,2	56,9	54,2	55	55,8	54,5	52,9	55,9	47
$m \times \frac{p}{s} \times n$	3627	3830	4301	4153	3753	4551	4510	4910	3707	4231	4248	4139

Leichte Spitzentuberculose. Cor wenig nach rechts verbreitert, sonst ohne Befund. Keine Kreislaufbeschwerden.

I. 10 Uhr 15 Min.: Ein labiles Gefässsystem bei regelmässig arbeitendem Herzen. Bei B tritt die reactive periphere Contraction ein, von B—D aber haben wir ein weit über das Physiologische gehendes Absinken der peripheren Widerstände.



Da Energie und Gesammtleistung des Cor nicht durch entsprechende Mehrarbeit dafür eintritt, so sinkt auch der Mitteldruck weit unter den Anfangswerth.

10 Uhr 30 Min.: Verabreichung von Diuret. 1,5 per os.

II. 10 Uhr 55 Min.: Die peripheren Widerstände sind stark gesunken, die Energie des Herzens ist dagegen gestiegen, daher die grössere Amplitude. Auffällig ist hier das gute Reagiren des Gefässsystems auf die gestellten Anforderungen. In die Herzaction ist dagegen eine leichte Uebererregbarkeit gekommen, und so erklärt es sich, dass die Werthe für die Zeiteinheitsleistungen von A—B und von C—D stark ansteigen, während die Herzenergie sich ziemlich gleichmässig hält.

III. 11 Uhr 25 Min.: Geringes Müdigkeitsgefühl.

Die Widerstände sind weiter unbedeutend gesunken im Vergleich zu I, der Gefässtonus ist gut, bei B von einer leichten vasomotorischen Uebererregbarkeit begleitet (zu starkes Reagiren!). Die Herzenergie bleibt bis C auf derselben Höhe wie bei II, um bei D abzusinken. Deshalb wird trotz nicht übermässiger peripherer Vasodilatation die Amplitude kleiner. Der bei D beschleunigte Puls hält aber ein zu starkes Absinken der Gesammtarbeit des Herzens auf. Pulsfrequenz und Herzenergie arbeiten also gut zusammen.

Versuch XI.

Prot. 3. B,. 15. 11. 1907.

	Zeit: 9,35				Zeit: 10,15				Zeit: 10,50			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	22	—	—	—	20	—	—	—
n	104	80	104	100	76	96	100	84	76	72	78	76
s	200	190	192	198	188	200	200	202	170	180	188	175
d	98	80	82	94	72	76	78	76	70	80	84	72
p	102	110	110	104	116	124	122	126	100	100	104	103
m	149	135	137	146	130	138	139	139	120	130	136	123
$q = \frac{p}{s}$	0,51	0,58	0,57	0,53	0,62	0,62	0,61	0,62	0,59	0,56	0,55	0,59
$n \times p$	10608	8800	11440	10400	8816	11904	12200	10584	7600	7200	8112	7828
$m \times \frac{p}{s}$	76,0	78,3	78,1	77,4	80,6	85,6	84,8	86,2	70,8	72,8	74,8	72,9
$m \times \frac{p}{s} \times n$	7903	6264	8121	7738	6126	8214	8479	7239	5381	5242	5834	5538

Arteriosklerose. Geringe Dilatatio cordis. Herztöne rein, Action unregelmässig, Pulsus intermittens.

I. 9 Uhr 35 Min.: Hohe systolische Werthe und Pulsamplitude, vasomotorische Uebererregbarkeit und gesteigerte Herzenergie durch die ganze Curve. Während bei B enormes Fallen der peripheren Widerstände eintritt, bleiben sie dann bei C fast dieselben, bei D tritt eine sehr starke Vasoconstriction in der Peripherie ein. Der Verlauf der systolischen Leistungen des Cor bleibt ziemlich ruhig, dagegen macht die Curve der Zeiteinheitsarbeit in Folge der Pulsschwankung grosse Ausschläge.

9 Uhr 45 Min.: Verabreichung von Diuret. 1,5 per os.

II. 10 Uhr 15 Min.: Die Widerstände sind im Vergleich zu I beträchtlich gefallen, die Herzenergie ist etwas gestiegen. Dabei ist der Gefässtonus ein constanter, das Vasomotorensystem reagirt mit subnormalen Ausschlägen auf Stellungswechsel. Auch hier wieder finden wir bei relativ ruhigem Spiel der Herzenergie ein Tanzen der Zeiteinheitswerthe in Folge der schwankenden Pulszahl.

III. 10 Uhr 50 Min.: Die Widerstände haben die gleiche Höhe wie bei II, aber



die Gefässe arbeiten in ihrem Tonus vorzüglich, vielleicht mit geringer Uebererregbarkeit. Die Herzenergie ist abgesunken, noch mehr in Folge der niedrigen Pulszahl die Gesammtarbeit des Cor. Gleichzeitig ist die Erregbarkeit in der Herzaction verschwunden, so dass beide Herzcurven einen ruhigen Verlauf genommen haben. Es entsteht also ein fast normales, etwas übererregtes Bild, allerdings mit sehr hoher Pulsamplitude.

Versuch XII.
Prot. 4. P., 50 Jahre. 5. 11. 1907.

	Zeit: 9,45.				Zeit: 10,30.				Zeit: 11,15.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	28	—	—	—	28	—	—	—
n	76	84	80	88	80	80	76	92	76	84	76	90
s	212	240	208	212	194	220	202	200	198	212	198	210
d	106	118	110	116	92	88	86	80	90	98	90	96
p	106	122	98	96	102	132	116	120	108	114	108	114
m	159	179	159	164	143	154	144	140	144	155	144	153
$q = \frac{p}{s}$	0,5	0,51	0,47	0,45	0,53	0,6	0,57	0,6	0,55	0,54	0,55	0,54
$n \times p$	8056	10248	7840	8448	8160	10560	8816	11040	8208	9576	8208	10260
$m \times \frac{p}{s}$	79,5	91,3	74,7	73,8	75,8	92,4	82,1	84	79,2	83,7	79,2	82,6
$m \times \frac{p}{s} \times n$	6042	7668	5978	6494	6063	7392	6238	7728	6019	7031	6019	7436

Starke Arteriosklerose, Emphysem.

I. 9 Uhr 45 Min.: Die typische Arteriosklerose-Curve: systolische und diastolische Werthe übermässig hoch als Ausdruck gesteigerter Widerstände + gesteigerter Herzarbeit, dabei vasomotorische und Herz-Uebererregbarkeit. Bei B findet sich neben einer etwas übernormalen reactiven peripheren Vasoconstriction *ein ganz* uncoordinirtes *Emporschnellen* der Herzenergie, das durch Pulserhöhung für die Gesammtleistung des Cor noch vermehrt wird. Bei C fallen normaler Weise die Widerstände ab, beide Werthe für die Herzleistungen sinken ebenfalls stark, in Folge dessen auch der Mitteldruck. Bei D tritt neben einer vasomotorischen Uebererregbarkeit eine ziemlich gleich bleibende Herzarbeit zu Tage.

10 Uhr 5 Min.: Verabreichung von Diuret. 2,0 per os.

II. 10 Uhr 30 Min.: Die Widerstände sind stark abgefallen bei gleichbleibender Herzarbeit, dem entsprechend ist auch der Mitteldruck gesunken. Die Uebererregbarkeit des Herzens ist die gleiche geblieben, dagegen hat die der Vasomotoren eher einer Labilität Platz gemacht. Während also die systolischen Werthe mit Einschränkung fast den gleichen Verlauf zeigen, tritt eine von A—D continuirlich zunehmende periphere Dilatation ein, die den Mitteldruck mit herabzieht.

III. 11 Uhr 15 Min.: Die Widerstände halten sich durchschnittlich auf der gleichen Höhe wie bei II, ebenso die Herzarbeit. Dagegen kommt ein besserer Gefässtonus zum Vorschein, der bei D sogar mit einer vasomotorischen Uebererregbarkeit verbunden ist. Das Cor dagegen arbeitet etwas ruhiger und gleichmässiger wie bei I und II.

Nitrite.

Die meisten der am Thier angestellten Versuche sind mit Amylnitrit gemacht worden, doch haben sie für uns, die wir Natr. nitros. angewandt haben, die gleiche Geltung, da alle Nitrite dieselbe nur in Grad



und Dauer verschiedene Wirkung haben [Marshall[1])]. Die narkotisirende Eigenschaft der Alkoholcomponente tritt bei Amylnitrit vollständig in den Hintergrund (Schmiedeberg).

Betreffend die Gefässwirkung der Nitrite haben alle Experimente am Säugethier wie am Menschen die gleichen Resultate ergeben, nämlich eine hochgradige Dilatation. Ueber den Angriffspunkt aber ist eine Einigung bis jetzt noch nicht erzielt worden. Im Wesentlichen stehen sich 2 Ansichten gegenüber, die sich hier um den Namen Lauder-Brunton[2]), dort um den Filehne's[7]) gruppiren. Ersterer schloss aus seinen Versuchen auf eine directe Wirkung des Amylnitrits auf die Gefässwand, und zahlreiche Autoren schlossen sich dem an [Pick, Schüller[3]) Leech[4]), Cash-Dunstan[5]), Marshall[1])]. Mayer-Friedrich[6]) entnahmen ihren Versuchsresultaten sogar, dass eine gleichzeitige Wirkung auf die Vasomotorencentren auszuschliessen sei. Andererseits stellte Filehne[7]) durch einwandsfreie Experimente das Gegentheil fest, eine ausschliessliche Einwirkung der Nitrite auf die medullären Centren [cf. auch Bernstein[8])]. Ueber die Herzwirkung der Nitrite ist wenig gearbeitet worden, und im Allgemeinen wird wohl die Ansicht vertreten, dass sie von jedenfalls wesentlicher Bedeutung nicht sei. Bock[9]) fand trotz grösster Gaben keine Aenderung von Blutdruck und Frequenz am isolirten Herzen (ebenso Lauder-Brunton). Winkler[10]) glaubt von kleinen Dosen einen günstigen, von grossen einen schädigenden Einfluss auf die Herzarbeit gesehen zu haben. Filehne und Mayer-Friedrich stellten eine Steigerung der Pulsfrequenz durch centrale Vaguslähmung fest. Die dabei ja gleichzeitig auftretende Vergrösserung der Auswurfsmengen erklärt wohl auch die Erscheinung, dass der Blutdruck erst bei weitergehender Dilatation der Gefässe sinkt.

Wir wollen noch mit einigen Worten auf die Wirksamkeit der verschiedenen Nitrite eingehen, die Marshall[1]) am Menschen ausgeprobt hat. Die Nitrite der Alkohole wirken, inhalirt, nach 10 Sekunden, die Pulsbeeinflussung hält aber nur ca. 2 Minuten an. Nitroglycerin ruft in minimalen Dosen eine Blutdrucksenkung in 2 Minuten hervor, und erhält diese dann anderthalb bis 3 Stunden aufrecht; die Nitrite der Alkalien wirken langsamer, erst nach 3—4 Minuten, um ihr Maximum nach 15 bis 30 Minuten zu erreichen und nach $1^1/_2$—3 Stunden wieder wirkungslos zu werden.

Wir haben uns bei unsern Versuchen des Natr. nitros. bedient, das uns in Darreichungsweise wie Dosirung am geeignetsten erschien und zwar haben wir ausser in einem Falle 0,01 subcutan injicirt, nur einmal 0,0175. Wir haben das Mittel in 7 Experimenten geprüft, am Kreislauf-Normalen wie am Kreislauf-Kranken (hauptsächlich Arteriosklerose). Die Versuchsanordnung war die eingangs beschriebene, die

1) Marshall, A contribution of the pharmacol. action of the organic. nitrates. Manchester. 1899. On the antagonistic action of Digitalis and the membres of the nitrate group. (Journal of physiol. Vol. 22).

2) Lauder-Brunton, Ber. d. Verh. d. Sächs. Ges. d. Wissensch. zu Leipzig. 1869. (Math. physik. Klasse.).

3) Schüller, Ueber die Einwirkung einiger Arzneimittel auf die Gehirngefässe. Berlin. klin. Wochenschr. 1874. (No. 25, 26).

4) Leech, Brit. med. Journ. 1893. 1. Juli.

5) Cash-Dunstan, Proc. of the Royal Soc. Vol. 49.

6) Mayer-Friedrich, Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 5.

7) Filehne, Pflüger's Arch. Bd. 9 und Dubois' Archiv. 1878.

8) Bernstein, Pflüger's Archiv. Bd. 8.

9) Bock, Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 41.

10) Winkler, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 35 u. 36.



Zeit der II. und III. Messung ca. 30, resp. 60—80 Minuten nach der Injection.

Am Auffälligsten ist die schon meist in der II. Messung sehr beträchtliche Herabsetzung der peripheren Widerstände, die zuweilen hier schon ihr Maximum erreicht hat. Und zwar scheint sie um so eklatanter zu sein, je höher der Gefässtonus vorher war. Deshalb ist sie bei manchem Arteriosklerotiker, namentlich bei einem Fall (Versuch XIV), der sonst aber ganz normale Werthe bot, sehr ausgeprägt. Nach 1 Stunde verhalten sich die Gefässverhältnisse verschieden. Meist bleibt die Vasodilatation auf ihrer erreichten Intensität bestehen, nur in einem Falle von Arteriosklerose (Versuch XIV) sahen wir ein weiteres starkes Absinken der peripheren Widerstände bei der III. Messung nach $1^1/_4$ Stunden. In bedeutend geringerem Maasse fanden wir dasselbe bei einem Anderen. Dagegen konnten wir einmal, bei einer juvenilen Anaemie mit labilem Gefässsystem, bei dem die I. Drucksenkung schon nicht eklatant war, nach 70 Minuten ein völliges Verschwinden der vasodilatatorischen Wirkung constatiren, die hier sogar einem etwas die Anfangswerthe überschreitenden Gefässtonus Platz gemacht hatte. Wir haben es aber bei den Nitriten — und das ist wohl der hauptsächlichste Unterschied zum Diuretin, wo nach 1 Stunde eventl. auch schon früher deutlich eine Uebererregbarkeit zum Vorschein kam, und nur bei sehr erhöhten Widerständen ein vorübergehendes ruhigeres Stadium eintrat — wir haben es also hier mit einer wirklichen Erschlaffung des Gefässsystems zu thun, d. h. wir vermissen zuweilen sehr deutlich das compensatorische Spiel des peripheren Gefässsystems bei den wechselnden Anforderungen. Immer tritt das in der II. Messung zu Tage. Wenn wir die Anfangswerthe eines stark übererregten Arteriosklerotikers (Versuch XV) mit dem Verlauf der diastolischen Werthe nach 35 und 80 Minuten vergleichen, so zeigt sich das besonders schön. In der III. Messung hat überhaupt jedes Reagiren von Seiten des Gefässsystems aufgehört. Auch ein Vasomotoriker mit grosser anfänglicher Uebererregbarkeit (Versuch XIII) zeigt in den anderen Messungen etwas subnormal verlaufende Ausschläge bei den Functionsprüfungen. Bei der III. Messung ist das Verhalten bei unsern Versuchen ein verschiedenes. Selten, wie bei dem oben erwähnten Arteriosklerotiker (Versuch XV), nimmt die Untererregbarkeit noch zu, meist weicht sie bei hochgradiger Vasodilatation mehr oder weniger, so dass die Gefässe auf den Stellungswechsel wieder normal reagiren, wie uns das ein Arteriosklerotiker besonders deutlich zeigt. Nie haben wir eine die anfängliche übertreffende Uebererregbarkeit gefunden, und wenn die oben erwähnte Anämie in ihrer III. Messung vielleicht den Eindruck hervorrufen könnte, so kann man wohl darauf hinweisen, dass hier die Gefässwirkung eben abgeklungen ist. Andererseits möchten wir aber auch hervorheben, dass selbst eine hochgradige Gefässerweiterung nie mit einer ausgeprägten peripheren Kreislaufschwäche einhergeht, wir finden nie das charakteristische Tiefgehen des Mitteldrucks im 3. und 4. Werth. Leichte Andeutung davon fanden wir 3 Mal in einem Ausbleiben der reactiven Vasoconstriction im 2. Werth (Versuch XV).

In Bezug auf die Herzarbeit dürfen wir wohl schliessen, dass eine



irgend wie nennenswerthe, namentlich eine schädliche Beeinflussung des Cor nicht besteht. Was zunächst den Puls anlangt, so blieb eine Frequenzsteigerung stets aus, eher war einige Male das Gegentheil, ein Sinken der Pulszahl zu constatiren, in einem Falle (Versuch XIV) sogar ganz deutlich. Weiterhin ist zu bemerken, dass nach der Injection bei Stellungswechsel oft ein ausgeprägteres Schwanken der Pulsfrequenz eintrat, aber das ist wohl, wie sich auch aus dem Verlauf der Zeiteinheitscurven der Herzarbeit ergiebt, nur dahin zu deuten, dass das Herz die subnormale Reaction des Gefässsystems compensatorisch ausbalanciren muss. Nun noch einige Worte zur Herzenergie. Wir fanden kein constantes Hoch- oder Heruntergehen; die Verhältnisse waren wechselnd. Doch glauben wir das so auslegen zu dürfen, dass eben die Vasodilatation eine verschiedene ist, und in dem einen Falle eine Erleichterung, im andern, wenn sie zu hochgradig ist, eine Erschwerung der dem Cor gestellten Aufgaben bedeutet. Wir fanden bei 2 Arteriosklerosen, wo Anfangs das Herz mit erhöhter Energie arbeitete, ein deutliches Fallen, bei einer andern wieder (Versuch XIV), wo die Gefässerschlaffung sehr stark war und das Cor anfangs normal arbeitete, eine Steigerung der systolischen Herzarbeit. Wir können uns somit der Ansicht nicht verschliessen, dass ein Einfluss der Nitrite auf die Herzarbeit wahrscheinlich gar nicht vorhanden, oder wenn, bei diesen Dosen ein günstiger sein muss.

Wir haben also in den Nitriten Pharmaka vor uns, die eine starke und sicher eintretende Vasodilatation hervorrufen, die gleichzeitig die Erregbarkeit des Gefässsystems, wenigstens auf kurze Zeit, herabsetzen, und die endlich in diesen Dosen keinen schädigenden Einfluss auf's Cor ausüben. Dabei ist die Wirkungsdauer eine befriedigend lange, wenn man bedenkt, durch welche geringe Dosen sie hervorgerufen und über eine Stunde lang aufrecht zu erhalten ist. Zum Unterschied gegen das Diuretin haben wir hier eine gleichsinnige Wirkung auf Tonus und Reflexerregbarkeit, die jedoch bei den angewandten Dosen nie zur peripheren Kreislaufschwäche führte.

Versuch XIII.

Prot. 1. L. M., 22 Jahre. 11. 1. 1907 (siehe Fig. 5).

	Zeit: 10,0.				Zeit: 10,45.				Zeit: 11,15.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	20	—	—	—	18	—	—	—
n	72	80	80	92	64	80	68	80	72	88	84	96
s	142	146	150	140	130	140	138	132	130	140	138	130
d	66	72	78	62	60	66	64	60	60	64	64	58
p	76	74	72	78	70	74	74	72	70	76	74	74
m	104	109	114	101	95	103	101	96	95	102	101	95
$q = \frac{p}{s}$	0,54	0,51	0,48	0,56	0,54	0,51	0,54	0,55	0,54	0,54	0,54	0.56
$n \times p$	5472	5920	5760	7176	4480	5920	5032	5760	5040	6688	6216	7104
$m \times \frac{p}{s}$	56,2	55.6	54,7	56,6	51,3	52,5	54,5	52,8	51,3	55,1	54,5	53,2
$m \times \frac{p}{s} \times n$	4043	4447	4378	5203	3283	4202	3709	4224	3694	4847	4571	5107



Leichte Lungenaffection. Normales Herz. Keine Kreislaufbeschwerden.

I. 10 Uhr: Eine Vasomotoriker-Curve mit tiefen diastolischen Werthen und hoher Amplitude. Bei B normales Reagiren der peripheren Gefässe, bei C als Ausdruck der Uebererregbarkeit eine weitere periphere Constriction und damit bei annähernd gleicher Herzarbeit Steigen des Mitteldrucks, bei D eine starke Vasodilatation, die die diastolischen Werthe wenig unter den Anfangswerth bringt. Gleichzeitig steigt in Folge der Pulsfrequenzerhöhung die Gesammtarbeit des Cor und hält den Mitteldruck etwas höher, als der Vasodilatation entspricht. Die Herzenergie verläuft durch die ganze Messung ruhig, während Uebererregbarkeit der Gefässe bei schlechtem Tonus besteht.

10 Uhr 15 Min.: Es werden Natr. nitros. 0,01 subcut. injicirt.

II. 10 Uhr 45 Min.: Herzenergie und Widerstände sind gegen I etwas abgefallen. Der Verlauf beider Herzcurven ist befriedigend, die Gesammtarbeit des Cor schwankt etwas in Folge des wechselnden Pulses. Die Messung zeigt bei herabgesetztem Tonus normales Reagiren der Gefässe.

III. 11 Uhr 15 Min.: Gesicht geröthet.

Es zeigt sich dasselbe Bild wie bei II bei etwas gesteigertem Puls und deshalb erhöhter Zeiteinheitsarbeit des Cor.

Versuch XIV.

Prot. 5. C. M., 62 Jahre. 14. 1. 1908.

	Zeit: 9,30.				Zeit: 10,10.				Zeit: 10,55.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	24	—	—	—	24	—	—	—	24	—	—	—
n	100	120	112	116	92	104	104	96	92	100	92	96
s	142	146	140	138	130	140	142	140	122	132	132	124
d	96	102	96	94	82	86	80	80	68	72	72	68
p	46	44	44	44	48	54	62	60	54	60	60	56
m	119	124	118	116	106	113	111	110	95	102	102	96
$q = \frac{p}{s}$	0,32	0,3	0,31	0.32	0,36	0,39	0,44	0,43	0,44	0,45	0,45	0,45
$n \times p$	4600	5280	4968	5104	4416	5616	6448	5760	4968	6000	5520	5376
$m \times \frac{p}{s}$	38,1	37,2	36.5	37,1	38,2	44,1	48,8	47,3	41,8	45,9	45,9	43,2
$m \times \frac{p}{s} \times n$	3808	4464	4092	4306	3511	4583	5079	4171	3846	4590	4223	4148

Arteriosklerose. Die bei Aufnahme in die Klinik bestehenden Beschwerden sind fast ganz verschwunden.

I. 9 Uhr 30 Min.: Ein Bild, in dem sich eine leichte Labilität des Gefässsystems ausspricht. Das Cor arbeitet gut und ruhig. Bei B tritt eine normale periphere Vasoconstriction ein, bei C und D aber eine Gefässerweiterung, die das physiologische Maass überschreitet. Da die Herzenergie dabei auch eine leichte Tendenz zum Fallen zeigt, so sinkt der Mitteldruck ebenfalls unter den Anfangswerth.

9 Uhr 40 Min.: Subcut. Injection von Natr. nitros. 0,01.

II. 10 Uhr 10 Min.: Ein sehr starkes Herabgehen der Widerstände mit compensatorischer Erhöhung der Herzenergie im Vergleich zu I, in Folge dessen ein Ansteigen der Pulswelle. Bei B zeigt der diastolische Werth nur ein geringes Emporgehen, bei C und D halten sich die Widerstände wenig unter dem Anfangswerth, also ein constanter Gefässtonus bei mangelhaftem Reagiren auf Anforderungen. Die



Herzarbeit steigt, um gegen das stark erweiterte Gefässsystem anzukämpfen, von A—C in beiden Werthen. Das Cor passt sich also den durch Vasodilatation vermehrten Anforderungen gut an.

III. 10 Uhr 55 Min.: Es ist eine weitere starke Dilatation der Gefässe eingetreten, die Herzarbeit ist annähernd auf gleicher Höhe geblieben. Der gleichmässige Verlauf der diastolischen Werthe zeigt einen Mangel an Reactionsfähigkeit des Gefässsystems. Das Cor passt sich den wechselnden Anforderungen so gut an, dass die Amplitude in allen Stellungen hoch bleibt.

Versuch XV.
Prot. 3. L. W., 49 Jahre. 14. 1. 1908.

	Zeit: 9,55.				Zeit: 10,40.				Zeit: 11,25.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	26	—	—	—	28	—	—	—	20	—	—	—
n	68	80	78	84	72	80	80	92	68	76	76	96
s	124	130	142	136	120	118	122	120	122	120	120	120
d	60	72	80	72	62	58	64	60	62	62	64	64
p	64	58	62	64	58	60	58	60	60	58	56	56
m	92	101	114	104	91	88	93	90	92	91	92	92
$q = \frac{p}{s}$	0,52	0,45	0,44	0,47	0,48	0,51	0,48	0,5	0,49	0,48	0,47	0,47
$n \times p$	4352	4640	4836	5376	4176	4800	4640	5520	4080	4408	4256	5376
$m \times \frac{p}{s}$	47,8	45,4	48,8	48,9	43,7	44,9	44,6	45,0	45,1	43,7	43,2	43,2
$m \times \frac{p}{s} \times n$	3253	3636	3809	4106	3145	3590	3571	4140	3065	3320	3386	4151

Arteriosklerose, Emphysem. Neurasthenie. Gesicht sehr blass. Das Herz percutorisch und auscultatorisch normal.

I. 9 Uhr 55 Min.: Es tritt deutlich die vasomotorische Uebererregbarkeit des Arteriosklerotikers zu Tage, während das Cor sehr ruhig arbeitet und sich in seiner Gesammtleistung durch Pulsverschiebung den immer steigenden Widerständen anpasst.

Bei A liegen die peripheren Widerstände tief, um bei B mit einer heftigen Vasoconstriction zu reagiren, bei C eine weitere periphere Gefässverengerung. Da das Cor sich den Anforderungen gut anpasst, steigt auch der Mitteldruck permanent bis C. Bei D tritt Vasodilatation ein.

10 Uhr 5 Min.: Es werden Natr. nitros. 0,01 subcut. injicirt.

II. 10 Uhr 40 Min.: Die Widerstände sind im Vergleich zu I (ausgenommen A) beträchtlich gesunken, bei gleicher noch viel ruhiger verlaufender Einzelarbeit des Cor. Bei B macht die reactive Contraction jetzt einer Vasodilatation Platz, während bei C wieder ein leichtes Steigen der peripheren Widerstände zu erkennen ist. Im allgemeinen ist wohl eine vasomotorische Untererregbarkeit zu constatiren, der sich die Gesammtarbeit des Cor gut anpasst.

III. 11 Uhr 25 Min.: Bei gleichbleibenden Widerständen und gleichbleibender Herzarbeit tritt die vasomotorische Untererregbarkeit bei constantem Tonus noch viel ausgeprägter hervor.



Chloralhydrat.

Von den Autoren, die sich mit Chloralhydrat beschäftigt haben, wird einstimmig die grosse Aehnlichkeit seiner Wirkungsweise mit der des Chloroforms betont; wir können uns also auch auf das Letztere,



dessen Pharmakodynamik oft der Gegenstand eingehender Forschung geworden ist, stützen.

Schon frühzeitig hat man die Blutdruck herabsetzende Eigenschaft des Chloroforms kennen gelernt (Linz, Brunner, Gall). Die erste englische Chloroform-Commission stellte vor dem Druckabfall eine kurze Steigerung fest („stimulirende" Wirkung). Die Beobachtungen am leicht narkotisirten Menschen liessen vermuthen, dass die eintretende Blutdrucksenkung bei begleitender Hyperämie des Gesichts auf einer Vasodilatation, nicht auf einer Verminderung der Herzkraft beruhe. Scheinesson[1]) hat dies thierexperimentell festgestellt und schloss auf eine Lähmung der centralen Vasomotorenapparate, was Knoll[2]) thatsächlich nachweisen konnte. Beim Chloralhydrat lässt sich auch eine starke Blutdrucksenkung constatiren, hervorgerufen durch Lähmung der medullären Vasomotorencentren, die so stark sein kann, dass der Erstickungsversuch negativ verläuft [Lewin[3])]. Bei grossen Dosen tritt gleichzeitig eine Lähmung der Peripherie auf, die aber keine so vollständige ist, dass auf Adrenalin nicht noch Vasoconstriction sich zeigte.

In Bezug auf die Herzwirkung des Chloroforms ist wohl anzunehmen, dass das normale Herz erst bei einer gewissen Höhe der Narkose durch das Mittel geschädigt wird [Dieballa[4])]. Bei grossen Dosen aber gelang es thierexperimentell stets, eine directe Herzschädigung hervorzurufen, die nach verminderter Energie und verlangsamtem Puls zuletzt zum Herzstillstand führte. Mit Chloralhydrat erhielt Bock[5]) am isolirten Herzen dieselben Resultate, und auch Hedbom fand nach einem manchmal eintretenden Stadium der Steigerung der Pulsfrequenz und Pulshöhe ein Absinken von Schlagzahl und Schlagvolumen des Herzens bis zum Stillstand. Böhme[6]) bestätigt das und giebt noch an, dass er öfter in der Herzaction eine Gruppenbildung habe eintreten sehen. Dass dabei die Contractionsfähigkeit des Herzmuskels nicht das ausschlaggebende Moment für den schliesslichen Stillstand sei, hatten schon Liebreich, Rajewski und Harnack-Witkowski[7]) festgestellt. Während nun die letzteren auch nachweisen konnten, dass die in Atrien, Sinus und Atrioventriculargrenze gelegenen nervösen Apparate vorzugsweise durch Chloralhydrat geschädigt wurden, gelang es Böhme[6]) exact nachzuweisen, dass nach einem anfänglichen Stadium, in dem Anspruchsfähigkeit, Leitungsfähigkeit vom Vorhof zum Ventrikel, und Leistungsfähigkeit des Muskels gleichsinnig etwas herabgesetzt sind, bei gleichbleibenden Leitungsvermögen Anspruchsfähigkeit und Energie, eine Lähmung auf die Reiz erzeugenden Apparate im Herzen durch Chloralhydrat hervorgerufen wird.

Wir haben am Gesunden wie am Kranken 7 Versuche mit Chloralhydrat unternommen und zwar zum Theil bei Patienten, bei denen eine Schlaftherapie indicirt war; wir hatten auch Gelegenheit, das Mittel bei einer Psychose, die an grosse Dosen gewöhnt war, anzuwenden und zu untersuchen. Wir verabreichten Chloralhydrat in Dosen von 1,0 per os und erzielten damit in den meisten Fällen die gewünschte Schlafwirkung.

---

1) Scheinesson, Untersuchungen über den Einfluss des Chloroforms auf die Wärmeverhältnisse des thierischen Organismus und den Blutkreislauf. Inaug.-Dissert. Dorpat. 1868.

2) Knoll, Sitzungsber. d. Wien. Akad. Bd. 78. III. Abthl.

3) Levin, Zur Pharmakologie d. Camphergruppe. Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 27.

4) Dieballa, Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 34.

5) Bock, Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 41.

6) Böhme, Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 52.

7) Harnack-Witkowski, Arch. f. exper. Pharmakol. Bd. 11.



Dass wir bei unsern Kreislaufuntersuchungen Erfolge von verschiedener Intensität erzielten, erklärt sich wohl zum Theil aus der Medication per os, die ja immer unzuverlässiger ist als die subcutane. Es erscheint uns nicht zweckmässig, die Gefäss- und Herzwirkung, wie früher, getrennt abzuhandeln, da hier, mehr wie bei den früher besprochenen Pharmacis, die Resultate der beiden Componenten in einander greifen.

Constant fanden wir eine mehr oder minder ausgeprägte Vasodilatation, bei der oft sehr hochgradig die Splanchnicusgefässe betheiligt waren. Dies Letztere ist nun bestimmend für die von uns berechneten Werthe für die Herzarbeit. Ist das Splanchnicusgebiet sehr erweitert, d. h. die in den Bauchgefässen angesammelte Blutmenge gross, so vermindert sich die Flüssigkeitszufuhr zum Cor und dementsprechend werden Auswurfsvolumen und die positive vom Herzen geleistete Arbeit geringer, ohne dass sich aus dem oft starken Herabgehen der Energiewerthe, berechnet aus der Peripherie, auf eine schädliche Beeinflussung des Cor schliessen liesse. So zeigte sich in einem Falle (Versuch XVIII), wo auch Symptome cerebraler Anämie, hauptsächlich Schwindel, bestanden, eine so starke Splanchnicusdilatation, dass compensatorisch die peripheren Widerstände im Armgebiet stark stiegen, um die Circulation aufrecht zu erhalten. Zum Herzen gelangte trotzdem sehr wenig Blut, die Pulswellen wurden klein, die Werthe für die Herzarbeit fielen ab. War dies Verhalten schon in der II. Messung deutlich, so trat es in der III. ganz eklatant zu Tage. Weniger ausgeprägt sahen wir dasselbe bei einem infantilen Individuum, namentlich in der 3. und 4. Stellung und bei einem Vasomotoriker. Dabei arbeitete in allen diesen Fällen das Herz ohne Schwankungen ruhig und gleichmässig weiter durch die ganze Functionsprüfung hindurch. In allen andern Fällen, wo wir es wohl mit resistenteren Kreislaufverhältnissen zu thun hatten, liess sich eine periphere Vasodilatation verzeichnen bei annähernd gleichbleibender Pulswelle und Herzarbeit. Liess dies den Schluss zu, dass keine oder eine nur wenig ausgesprochene Mitbetheiligung des Splanchnicusgebietes vorliege, so konnten wir auch hier eine solche nachweisen, indem im Laufe der Functionsprüfung der Tonus der Bauchgefässe bei gesteigerten Anforderungen, in der 3. und namentlich in der 4. Stellung nachliess. Wir fanden dann das charakteristische Bild, dass der bei B ansteigende diastolische Druck sich bei C und D auf seiner Höhe hielt, während die Pulsamplitude kleiner wurde. Also hier tritt in den letzten Stellungen eine Kreislaufschwäche im Splanchnicusgebiete zu Tage. Wir sahen dies bei einem Tabiker in der III. Messung und bei einem wenig ausgesprochenen Vasomotoriker (Versuch XVI) in der III. und der IV. Auch eine Arteriosklerose, die schon im Vorversuch diese Verhältnisse bot, zeigte sie, nur noch ausgeprägter, nach 30 Minuten. Ganz vermisst haben wir diese Splanchnicusdilatation und die compensatorische periphere Vasoconstriction nur bei der schon oben erwähnten Psychose; doch wird wohl der an grosse Dosen gewöhnte Organismus der Narkose gegenüber widerstandsfähiger sein. Nie haben wir diese Gefässerweiterung gepaart gesehen mit einer Untererregbarkeit (cf. Diuretin), im Gegentheil zeigt ja schon das compensatorische Steigen der peripheren Widerstände, dass die



Gefässe gut reagiren. In 2 Fällen konnten wir sogar eine vorübergehende vasomotorische Uebererregbarkeit constatiren, bei einem fast normalen Kreislauf (Versuch XVI) nach 50 Minuten, bei einem Tabiker sehr ausgesprochen nach einer $^1/_2$ Stunde. Dieser Zustand wich aber nach kurzer Zeit wieder der vorherbestehenden Erregbarkeit der Gefässe.

Aus den durch unsere Versuche gewonnenen Resultaten halten wir uns für berechtigt, in den Vordergrund der Chloralhydratwirkung die starke, immer eintretende Vasodilatation zu stellen, die nicht auf die Extremitätenperipherie beschränkt zu bleiben braucht, sondern im Gegentheil auch im Splanchnicusgebiet so intensiv eintreten kann, dass die dem Cor zugeführte Blutmenge und in Folge dessen auch das Pulsvolumen erheblich sinkt. Dann tritt die compensatorische periphere Vasoconstriction ein. Schwerer ist es, das Verhalten des Herzens zu beurtheilen. Zweifellos erhält es bei eintretender Splanchnicuserweiterung weniger Blut und deshalb müssen unsere aus der Peripherie gewonnenen Zahlen für die Herzarbeit sinken, wir haben also keine Berechtigung, aus dem Absinken der berechneten Energiecurve des Cor auf eine Schädigung seiner Kraft zu schliessen. Im Gegentheil glauben wir annehmen zu müssen, da bei vorhandener peripherer Gefässdilatation Pulsvolumen und Energiewerthe durch den ganzen Versuch durchschnittlich dieselbe Höhe behalten, dass eine Beeinträchtigung des Herzmuskels durch die von uns angewandten Dosen nicht stattfand. Das gilt natürlich nur für den gesunden Herzmuskel; es ist sehr wohl denkbar, dass das geschwächte Herz bei den Verschiebungen in der Blutmasse und der Erschwerung, die für dasselbe aus der Stauung in den abhängigen und dilatirten Partien entsteht, in seiner Leistungsfähigkeit Schaden nimmt.

Versuch XVI.

Prot. 1. D., 19 Jahre. 22. 10. 1907 (siehe Fig. 6).

	Zeit: 8,50.				Zeit: 9,25.				Zeit: 9,55.				Zeit: 10,35.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	20	—	—	—	20	—	—	—	16	—	—	—
n	76	72	76	84	68	80	72	84	72	80	76	92	68	80	72	[illegible]
s	145	160	152	148	144	160	158	152	140	154	142	142	142	148	140	[illegible]
d	100	118	110	105	95	110	108	98	95	115	95	110	98	110	110	[illegible]
p	45	42	42	43	49	50	50	54	45	39	47	32	42	38	30	[illegible]
m	122	139	131	126	119	135	133	125	117	134	118	126	119	129	125	[illegible]
$q = \frac{p}{s}$	0,31	0,26	0,28	0,29	0,34	0,31	0,32	0,36	0,32	0,25	0,33	0,23	0,3	0,26	0,21	[illegible]
$n \times p$	3420	3024	3192	3612	3332	4000	3600	4536	3240	3120	3572	2944	2856	3040	2160	[illegible]
$m \times \frac{p}{s}$	38,1	36,1	36,7	36,8	40,8	41,8	42,6	45	37,8	33,7	39,3	29	35,7	33,5	26,2	[illegible]
$m \times \frac{p}{s} \times n$	2798	2602	2788	3094	2774	3348	3064	3780	2719	2700	2984	2666	2428	2683	1890	[illegible]

Normale Kreislaufverhältnisse.

I. 8 Uhr 50 Min.: Ein normaler Verlauf der Curve, in der sich nur in einer etwas heftigen Vasoconstriction bei B eine leichte vasomotorische Erregbarkeit ausspricht.



9 Uhr 5 Min.: Es wird Chloral. hydrat. 1,0 per os gegeben.

II. 9 Uhr 25 Min.: Die Widerstände sind gegen I abgefallen, verlaufen in ihrem Spiel ähnlich wie bei der I. Messung. Die Herzenergie dagegen ist gestiegen und deshalb die Pulswelle höher. Die Curve zeigt einen ruhigen Verlauf aller Werthe.

III. 9 Uhr 55 Min.: Die Widerstände halten sich auf der bei II erreichten Tiefe, zeigen aber hochgradig gesteigerte Vasomotorenerregbarkeit, die in den colossalen Schwankungen des diastolischen Werthes zu Tage tritt. Bei D zeigt sich Splanchnicusdilatation und compensatorische periphere Vasoconstriction. Die Herzenergie ist wieder auf die Anfangs (bei I) bestehende Grösse abgesunken.

IV. 10 Uhr 35 Min.: Die Widerstände sind durchschnittlich so hoch wie bei II. In Folge einer in den letzten Stellungen auftretenden Gefässerweiterung im Splanchnicusgebiet bleibt der diastolische Werth auf der bei B erlangten Höhe stehen. Die Herzenergie ist anfangs ziemlich dieselbe wie bei I, ihr weiterer Verlauf entzieht sich wegen der Dilatation der Bauchgefässe unserer Beurtheilung.

Versuch XVII.

Prot. 3. W., 29 Jahre. 26. 10. 1907.

	Zeit: 10,45.				Zeit: 11,30.				Zeit: 12,15.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	24	—	—	—	24	—	—	—	22	—	—	—
n	92	88	88	84	80	84	84	84	80	84	80	88
s	171	185	180	170	152	172	152	152	142	172	152	160
d	110	135	132	118	105	124	110	108	100	118	110	105
p	61	50	48	52	47	48	42	44	42	54	42	55
m	140	160	156	144	128	148	131	130	121	145	131	132
$q = \frac{p}{s}$	0,36	0,27	0,27	0,31	0,31	0,28	0,28	0,29	0,29	0,31	0,27	0,34
$n \times p$	5612	4400	4224	4368	3760	4032	3528	3696	3360	4536	3360	4840
$m \times \frac{p}{s}$	50,8	43,2	42,1	44,6	39,7	41,4	36,7	37,7	35,1	44,9	35,4	45,2
$m \times \frac{p}{s} \times n$	4670	3802	3707	3750	3174	3481	3081	3167	2807	3776	2830	3979

Psychose. An grosse Dosen Chloralhydrat gewöhnt. Kreislauf ohne organ. Veränderungen.

I. 10 Uhr 45 Min.: Eine Vasomotorikercurve mit sehr hohem Gefässtonus in der Peripherie und ausgesprochener Gefässübererregbarkeit. Die Herzenergie sinkt bei B ab und hält sich dann durch die andern Stellungen auf ihrer Höhe.

11 Uhr: Verabreichung von Chloral. hydrat. 1,0 per os.

II. 11 Uhr 30 Min.: Keine subjective Wirkung.

Die peripheren Widerstände sind deutlich gesunken, die vasomotorische Uebererregbarkeit hat etwas nachgelassen. Das Cor arbeitet, wohl reactiv auf die Vasodilatation, in toto weniger, aber bedeutend ruhiger und gleichmässiger wie bei I.

III. 12 Uhr 15 Min.: Der Vasotonus ist weiterhin beträchtlich abgesunken, es zeigt sich eine geringe Uebererregbarkeit im Gefässsystem. Dagegen tanzt die Herzenergie in ihren Werthen aufgeregt auf und ab, daher die systolischen Spitzen bei B und D. Die durchschnittliche Leistung des Herzens bleibt dieselbe wie bei II, sie ist eine inconstante geworden.

Versuch XVIII.

Prot. 2. M. Th., 16 Jahre. 25. 10. 1907.

	Zeit: 9,15.				Zeit: 10,0.				Zeit: 10,45.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	24	—	—	—	28	—	—	—
n	96	96	96	92	84	100	92	92	92	92	96	108
s	148	152	148	150	125	134	140	142	134	142	138	140
d	95	100	100	103	98	105	114	112	108	115	112	112
p	53	52	48	47	27	29	26	30	26	27	26	28
m	121	126	124	126	111	119	127	127	121	128	125	126
$q = \frac{p}{s}$	0,36	0,34	0,32	0,31	0,22	0,22	0,19	0,21	0,19	0,19	0,19	0,2
$n \times p$	5088	4992	4608	4324	2268	2900	2392	2760	2392	2484	2496	3024
$m \times \frac{p}{s}$	43,6	42,8	39,7	39,4	24,4	26,2	24,4	26,7	23,0	24,5	23,7	25,0
$m \times \frac{p}{s} \times n$	4782	4113	3809	3622	2051	2618	2220	2454	2115	2255	2280	2722

Mediastinaltumor. Das Cor zeigt keine pathologischen Befunde.

I. 9 Uhr 15 Min.: Vasomotorikercurve. Bei einer befriedigenden Herzarbeit eine leichte Uebererregbarkeit des Gefässsystems, die sich namentlich in dem Hochgehen der peripheren Widerstände bei D äussert, das allerdings zum Theil auch bedingt wird durch eine leichte Splanchnicusdilatation.

9 Uhr 30 Min.: Chloralhydrat 1,0 per os.

II. 10 Uhr: Im Splanchnicusgebiet tritt eine bis D continuirlich zunehmende Vasodilatation hervor; der Puls tritt nicht compensatorisch dafür ein, wohl aber das periphere Gefässsystem, das bei anfänglich fast gleich hohem Widerstand durch starke Contraction bei B und C den Kreislauf aufrecht zu erhalten sucht. Also deutlich ausgesprochene Splanchnicusdilatation bei gut arbeitenden peripheren Gefässen. Die Herzwerthe lassen keinen Vergleich mit denen bei I zu.

Rauschähnlicher Zustand, beim Stehen das Gefühl von Wanken, keine Müdigkeit.

III. 10 Uhr 45 Min.: Die starke Dilatation im Splanchnicusgebiet bleibt bestehen, der periphere Gefässtonus ist daher von Anfang an sehr hoch, und bleibt constant. Ein Vergleich der Herzarbeit mit der bei I ist aus unsern Werthen nicht statthaft, dagegen verläuft sie während der Functionsprüfung gleichmässig und ruhig, zu erkennen aus der nicht wechselnden Höhe der Amplitude.

Das Gefühl von Berauschtsein bleibt bestehen, daneben Müdigkeitsgefühl.

Morphium.

Thierexperimentell ist mit Morphium in Bezug auf seine Kreislaufwirkung wenig gearbeitet worden, die meisten Angaben sind Resultate der Beobachtung, die man am Krankenbett angestellt hat.

Dass Morphin schon in arzneilichen Gaben gefässerweiternd wirkt, wird von den meisten Autoren angegeben [Penzoldt[1]), Tappeiner[2]), Schmiedeberg[3])]. Es sprechen dafür die Röthung der Haut und das Wärmegefühl, eventl. auch Hautjucken und das Auftreten von Schweissen und Exanthemen. Schmiedeberg[3])

1) Penzoldt, Lehrbuch der klin. Arzneibehandlung.

2) Tappeiner, Arzneimittellehre.

3) Schmiedeberg, Grundriss der Pharmakologie.



glaubt die vorzugsweise Betheiligung der Haut auf die besonders grosse Empfindlichkeit dieser vasomotorischen Centren zurückführen zu können. Er gibt auch an, dass bei stärkerer Vergiftung die Haut kühl und blass wird in Folge einer allmählich eintretenden Splanchnicuserweiterung und zu grosser Wärmeabgabe. Brunton und Cash (1886) fanden bei morphinvergifteten Thieren ein Sinken der Körpertemperatur in Folge von vermehrter Wärmeabgabe durch Dilatation der Hautgefässe, und Gottlieb[1]) gelang es beim Kaninchen die durch den Wärmestich auf 41 Grad gesteigerte Temperatur durch 0,01 Morphin auf die Norm zurückzuführen. Tappeiner aber ist der Ansicht, dass die schon auf kleine Dosen hin beim Menschen auftretende Beeinflussung des Gefässsystems auch bei grösseren nicht wesentlich fortschreite.

Das Herz wird nach den meisten Autoren erst in den letzten Stadien der Morphinvergiftung beeinflusst [Schmiedeberg[2]) und Penzoldt[3])]. Die anfängliche Steigerung der Pulsfrequenz nach arzneilichen Gaben schiebt Heinz[4]) auf einen kurz dauernden Erregungszustand, auf den wir auch bei uns zurückkommen werden. Dagegen giebt Lewin[5]) an, dass schon bei sehr kleinen Dosen nach der anfänglichen Beschleunigung ein Sinken der Pulsfrequenz hervorgerufen werde, dass dieses nach grösseren Gaben schneller und hochgradiger eintrete, in seltenen Fällen schon nach mässigen Gaben bis auf die Hälfte der ursprünglichen Zahlen herunter gehen kann, und bei starkem Absinken von gleichzeitiger Schwäche und Unregelmässigkeit der Herzaction begleitet sei. Bei besonders, namentlich durch organische Herzfehler, dazu disponirten Individuen kann diese Beeinflussung der Herzarbeit in so hohem Maasse eintreten, dass sie mehr oder weniger plötzlich den Exitus zur Folge hat, Als Ursache für all diese Erscheinungen sind (nach Lewin) wohl alle Faktoren in Betracht gezogen worden, denen überhaupt ein Einfluss auf den Kreislauf zuzuschreiben ist: eine Wirkung auf das Vaguscentrum, auf die vasomotorischen Centren, auf die intracardialen Centren, selbst „wegen Gehirnlähmung Fortfall der gewöhnlichen reflectorischen Impulse für die regulatorischen Organe der Gefäss- und Herzarbeit". Neuerdings nehmen die Autoren fast alle an [Heinz[4]), Schmiedeberg[2])], dass eine in Betracht kommende Schädigung der Herzthätigkeit erst bei hochgradiger Verlangsamung der Athmung und dadurch hervorgerufener CO_2-Vergiftung des Blutes eintrete, die dann entweder auf die Herzganglien selbst oder auf die Herz- und Gefäss-Centren lähmend einwirke, eventl. auch u. E. bedingt sein könnte durch die verminderte Saugkraft des Thorax bei zu starker Respirationsverlangsamung.

Wir haben mit Morphium 10 Versuche unternommen, sowohl am Gesunden wie an Patienten, die anormale Kreislaufverhältnisse boten: Arteriosklerosen, Vasomotorikern wie auch jungen Menschen in der Pubertätszeit mit infantilem Herz. Wir versuchten uns auf diese Weise von der eventl. vorhandenen Schädlichkeit des Morphiums für den Kreislauf zu überzeugen; am wirklich schwer organisch veränderten Cor schienen uns die Versuche doch zu gewagt. Wir injicirten Morph. hydrochlor. 0,005—0,01 subcutan, die geringeren Dosen nur bei jugendlichen Personen. Nach der Injection liessen wir bis zur II. Messung durchschnittlich 40 Minuten, bis zur III. 1—$^1/_2$ Stunden vergehen. In einigen Fällen nahmen wir später noch eine IV. Messung vor.

Was die Gefässwirkung des Morphiums anbetrifft, so sahen wir

---

1) Gottlieb, Arch. f. exper. Path. und Pharmakol. 26. 419. 1890.

2) l. c. S. 274 Anmerkung 3.

3) l. c. S. 274 Anmerkung 1.

4) Heinz, Lehrbuch der Arzneimittellehre.

5) Lewin, Die Nebenwirkungen der Arzneimittellehre. 1893.



stets eine periphere Vasodilatation eintreten, oft sehr beträchtlicher Art. Wir sahen sie am jugendlichen Kreislauf sehr ausgeprägt, in einem Falle betrug das Maximum der diastolischen Drucksenkung über 20 cm H_2O. Aber auch am älteren Individuum, beim Arteriosklerotiker, war sie vorhanden, wenn sie hier auch nicht so hochgradig eintrat. Nur bei einer Arteriosklerose (Versuch XXII), die anfänglich sehr hohe periphere Widerstände darbot, war ein so starker Abfall der diastolischen Werthe vorhanden, dass sie bei der III. Messung in's Bereich des normalen gerückt waren. Meist trat die maximale Vasodilatation schon nach 30 Minuten hervor, um sich dann während des ganzen Versuches annähernd auf der gleichen Höhe zu halten, seltener erst nach 1 Stunde. In einem Falle (Versuch XIX), wo das Morphium schlecht vertragen wurde und statt Beruhigung Schwindel usw. sich zeigte, fanden wir eine halbe Stunde nach der Injection zunächst ein Ansteigen der Widerstände, zugleich mit einer vasomotorischen Uebererregbarkeit, was wohl als ein Stadium der Excitation zu deuten ist, nach 1 Stunde erst die Vasodilatation. Aber in den andern Fällen haben wir diese Erscheinung völlig vermisst, auch da, wo ein deutliches psychisches Excitationsstadium vorhanden war. Die Dauer dieser Vasodilatation scheint eine recht verschieden lange zu sein. Bei einem jungen Mädchen (Versuch XIX), das ausgesprochen vasomotorisch war, fanden wir sie bei der letzten Messung nach fast 3 Stunden noch auf ihrem Maximum bestehen, bei einem Arteriosklerotiker (Versuch XXII) war der Gefässtonus nach $3^1/_4$ Stunden wieder etwas hochgegangen, ohne aber seine ursprüngliche Höhe schon erreicht zu haben. Andererseits konnten wir bei Arteriosklerose constatiren, dass die Widerstände schon nach 1 Stunde auf ihr vorheriges Maass zurückgegangen waren. Für alle anderen Fälle gilt aber jedenfalls, dass die Vasodilatation nach 1 Stunde noch auf ihrem Maximum stand. Zu betonen ist, dass diese dilatatorische Gefässwirkung in jedem Falle eintritt, auch dann, wenn psychische Erregung, Nausea, Kopfweh und Schwindel die Folgen der Morphiuminjection waren, also keine psychische Beruhigung vorhanden war. Sehr verschieden verhielt sich die Beeinflussung der vasomotorischen Erregbarkeit durch das Morphium. Meist tritt am abnorm erregten Gefässsystem in der II. Messung ein Stadium von normaler oder subnormaler Erregbarkeit ein, das nach 1 Stunde jedoch wieder verschwinden kann. Das sahen wir sehr schön bei einem jugendlichen Vasomotoriker und bei einer Arteriosklerose, wo das unternormale Reagiren der Gefässe aber erst nach 1 Stunde auftrat. Auch der schon oben erwähnte Arteriosklerotiker (Versuch XXII) mit den stark erhöhten Widerständen und starker peripherer Uebererregbarkeit zeigte bei der II. Messung einen gleichmässigen Gefässtonus, der durch den ganzen Versuch zu verfolgen war. Doch giebt es auch Fälle, die dies vermissen lassen. Dieses Stadium der gegen den Vorversuch verringerten vasomotorischen Erregbarkeit geht aber oft schnell vorüber, und wir finden dann unter Umständen schon nach 1 Stunde das übermässige Reagiren der Gefässe wieder. Sehr schön zeigten uns das eine Arteriosklerose und ein Knabe, bei dem in der IV. Messung sogar eine die Anfangsmessung übertreffende Erregbarkeit eingetreten war. Dabei bleibt

der verminderte Gefässtonus bestehen oder sinkt noch weiter ab. Das Abklingen der Gefässwirkung des Morphiums dagegen scheint gewöhnlich mit einer starken Uebererregbarkeit verknüpft zu sein.

Es folgt die Herzwirkung des Morphiums. Zunächst fanden wir immer ein starkes Absinken des Pulses, das oft erst in der III. Messung eklatant zu Tage trat. Dabei wurde der Verlauf der Pulscurven in der einzelnen Functionsprüfung oft ruhiger und gleichmässiger. Nur in einem Falle (Versuch XIX) trat nach $^1/_2$ Stunde eine Erhöhung der Pulsfrequenz hervor, zugleich stiegen, wie schon oben erwähnt, die Widerstände an, es war ein deutlich ausgeprägtes Excitationsstadium vorhanden; alle andere Versuche aber liessen dasselbe vermissen. Sehr deutlich tritt nun in den meisten Protokollen das Bestreben des Cor zu Tage, den Mitteldruck trotz der oft sehr starken Vasodilatation möglichst auf seiner Höhe zu halten. Da nun neben der Gefässerweiterung noch eine Pulsverlangsamung eintritt, so lässt sich das nur erreichen durch eine Steigerung der Herzenergie. Wir sehen dies am vollkommensten erreicht beim juvenilen überererregbaren Kreislauf, wo das Cor unzulänglich und unzweckmässig arbeitete. Nach der Injection schnellen die Werthe für die Herzenergie stark empor und liegen im Bereiche des Normalen. Das Absinken des Mitteldrucks ist dabei ganz minimal oder gar nicht vorhanden. Aber auch bei dem von vornherein mit übermässiger Kraft arbeitenden Herzen gewisser Arteriosklerotiker war eine, wenn auch unbedeutende Steigerung der Herzenergie meist vorhanden, wenigstens in der II. Messung. Dabei tritt aber keine Erregbarkeitserhöhung im Verlaufe der Energiecurve zu Tage, sie verläuft nicht unruhiger wie die Anfangsmessung. Und vielleicht bietet uns diese durch Vasodilatation und Pulsverlangsamung bedingte Steigerung der Herzenergie das Moment, in dem wir die klinisch doch häufiger beobachtete schädliche Wirkung des Morphiums auf's organisch kranke Herz zu suchen haben. Das geschwächte Cor, das oft sogar noch gegen einen schlechten Gefässtonus arbeiten muss, ist einer durch Vasodilatation hervorgerufenen Mehranforderung nicht gewachsen, es kann die Circulation nicht mehr aufrecht erhalten und versagt um so eher, als auch die compensatorische Pulsbeschleunigung ausbleibt. Eine Andeutung, wie dies zu Stande kommt, finden wir bei einem Arteriosklerotiker (Versuch XX) mit in der Anfangsmessung schon versagendem Cor. Die Herzenergie ist bei der III. Messung Anfangs erheblich angestiegen, sinkt aber schon bei der 2. Stellung so stark ab, dass die peripheren Gefässe, deren Vasomotoren eben hier gut reagiren, mit einer durch die drei letzten Stellungen hochgehaltenen Vasoconstriction antworten. Fällt diese Vasoconstriction weg, so ist es dem Cor erschwert, die Circulation aufrecht zu erhalten. Finden wir sehr stark über die Norm gehende Herzarbeit bei gesteigerten Widerständen, so bedeutet freilich ein Sinken des Gefässtonus dem Herzen eine Erleichterung, dann kann offenbar, wie uns eine Arteriosklerose (Versuch XXII) zeigte, die Energiesteigerung ausbleiben. Erwähnt sei noch ein Fall von Morbus sacer mit Anfangs gesteigerten Herzleistungen, wo, trotzdem die peripheren Widerstände weit unter das Normale sanken, auch die Herzenergie und der Puls stark abfielen. Vielleicht spielen hier uncontrollirbare nervöse Vorgänge mit.



Das Morphium hat also schon in diesen Dosen einen absolut nicht zu unterschätzenden Einfluss auf den Kreislauf, bestehend 1. in einer wohl immer eintretenden, oft recht beträchtlichen peripheren Vasodilatation, die vorübergehend mit einer Beruhigung der eventuell bestehenden vasomotorischen Uebererregbarkeit oder sogar mit dem Auftreten einer Untererregbarkeit einhergehen kann, und 2. in einer Wirkung auf das Herz, die sich äussert in Pulsverlangsamung und Erhöhung der Energie. Da diese Energiesteigerung nicht, wenigstens nicht ausschliesslich, durch eine directe Wirkung des Morphium aufs Herz hervorgerufen ist, sondern indirect durch Gefässerweiterung, so bleibt sie aus oder macht im Gegenteil einer verminderten Arbeit Platz in den Fällen, wo sich dem Cor erhöhte Widerstände entgegenstellen, die durch M auf das Normalmaass zurückgeführt werden. Deshalb sehen wir so oft einem günstigen Einfluss des Morphiums auf das decompensirte Herz in den Fällen von Hochdruckstauung, wo die durch CO_2-Vergiftung erregten Vasomotorencentren eine Vasoconstriction hervorrufen und so noch dazu beitragen, das kranke Herz auf seine höchsten Leistungen zu spannen. Hier tritt eine Beruhigung der nervösen Centralorgane des Gefässsystems ein, die Widerstände sinken, und dem Cor ist Gelegenheit gegeben, seine Kraft zu schonen. Anders in den Fällen, wo das geschwächte Herz, wie so oft, gegen einen schlechten Gefässtonus arbeiten muss. Hier verlangt eine weitere durch Morphium hervorgerufene Gefässdilatation eine Erhöhung der Leistung, wenn die Circulation aufrecht erhalten werden soll, und dann wird das kranke Herz um so eher versagen, als auch die compensatorische Pulsbeschleunigung ausbleibt, ja sogar einer Verlangsamung Platz macht. Hierzu kommen noch die Fälle, wo durch Verlangsamung der Athmung eine CO_2-Ueberladung des Blutes hervorgerufen und dadurch eine directe Schädigung des Herzens und der Gefässcentren gesetzt wird.

Versuch XIX.

Prot. 3. E. E., 17 Jahre. 27. 11. 1907 (siehe Fig. 7).

	Zeit. 9.50.				Zeit: 10,30.				Zeit: 11,20.				Zeit: 12.45.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	24	—	—	—	20	—	—	—	28	—	—	—	24	—	—	—
n	68	80	76	84	72	88	76	88	64	76	76	84	64	80	60	80
s	118	138	132	126	134	138	138	136	122	134	128	124	128	134	138	122
d	72	88	80	84	80	92	94	90	68	76	70	72	70	76	80	70
p	46	50	52	42	54	46	44	46	54	58	58	52	58	58	58	52
m	95	113	106	105	107	115	116	113	95	105	99	98	99	105	109	96
$q = \frac{p}{s}$	0,39	0,36	0,39	0,33	0,4	0.33	0.32	0.34	0,44	0.43	0,45	0,42	0,45	0,43	0,42	0.43
$n \times p$	3128	4000	3952	3528	3888	4048	3344	4048	3456	4408	4408	4368	3718	4640	3480	4160
$m \times \frac{p}{s}$	37	40,7	41,3	34,6	42,8	37,9	37,1	38,4	41,8	45,1	44,5	41,2	44,5	45,1	45,8	41.3
$m \times \frac{p}{s} \times n$	2519	3254	3142	2911	3082	3340	2821	3381	2675	3431	3386	3457	2851	3612	2747	3302

Herzneurose. Infantiler Körperbau. Leidet sehr unter nervösen Kreislaufbeschwerden.



I. 9 Uhr 50 Min.: Starke vasomotorische Uebererregbarkeit bei leidlich ruhig verlaufender Herzarbeit. Bei B findet sich ein viel zu starkes Reagiren der Peripherie, bei D tritt eine geringe Splanchnicusdilatation ein, und in Folge dessen bei kleiner werdender Amplitude eine periphere Vasoconstriction.

10 Uhr: Morph. hydrochlor. 0,01 subcut.

II. 10 Uhr 30 Min.: Hier, wie in den folgenden Messungen, starkes Gefühl von Schwindel, Nausea, Kopfweh. Fühlt sich sehr elend. Widerstände und vasomotorische Uebererregbarkeit sind gestiegen, während die Herzarbeit ungefähr auf derselben Höhe geblieben ist. Es ist also ein ausgesprochenes Excitationsstadium vorhanden.

III. 11 Uhr 20 Min.: Die peripheren Widerstände sind im Vergleich zu I beträchtlich abgesunken, eine Uebererregbarkeit des Gefässsystems ist kaum noch zu bemerken. Die Herzenergie ist etwas angestiegen, deshalb ist der Mitteldruck nur wenig niedriger als bei I. Das Cor arbeitet ruhig, die Minutenarbeit hält sich in Folge Pulsverlangsamung auf derselben Höhe wie in Curve I.

IV. 12 Uhr 45 Min.: Schwindel, Kopfweh, Nausea sind noch gestiegen.

Die peripheren Widerstände bleiben auf der bei III erlangten Tiefe bestehen, es zeigt sich aber, namentlich in dem Hochgehen des diastolischen Werthes bei C, wieder eine geringe vasomotorische Uebererregbarkeit. Die Energiecurve des Herzens verläuft gleichmässig und gleich hoch wie bei III, die Arbeit in der Zeiteinheit aber ist in Folge des tanzenden Pulses schwankend.

Versuch XX.

Prot. 2. K., 49 Jahre. 27. 11. 1907.

	Zeit: 12,0.				Zeit: 12,30.				Zeit: 1,5.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	30	—	—	—	26	—	—	—	26	—	—	—
n	104	108	108	120	96	112	108	116	96	100	108	118
s	130	138	140	122	134	140	144	140	150	148	150	148
d	78	90	90	86	74	82	76	80	70	82	80	82
p	52	48	50	36	60	58	68	60	80	66	70	66
m	104	114	115	104	104	111	110	110	110	115	115	115
$q = \frac{p}{s}$	0,4	0,35	0,36	0,29	0,45	0,41	0,47	0,43	0,53	0,45	0,47	0,45
$n \times p$	5408	5184	5400	4320	5760	6496	7344	6960	7680	6600	7560	7788
$m \times \frac{p}{s}$	41,6	39,9	41,4	30,2	46,8	45,5	51,7	47,3	58,3	51,7	54	51,7
$m \times \frac{p}{s} \times n$	4326	4309	4471	3619	4493	5097	5584	5487	5597	5175	5837	6106

Starke Arteriosklerose bei geschwächtem Herz. Das Aufstellen bei der Functionsprüfung strengt sehr an, es tritt dabei Puls. intermitt. auf.

I. 12 Uhr: Die Gefässe reagiren bei B übernormal und halten diese Vasoconstriction auch bei C aufrecht. Der dadurch entstehenden Mehrarbeit ist das bis C gut arbeitende Cor nicht gewachsen und fällt in seiner Energie bei D stark ab. Durch vermehrte Action sucht das Herz einen zu starken Abfall des Mitteldrucks bei D zu paralysiren.

12 Uhr 5 Min.: Morph. hydrochlor. 0,01 subcut.

II. 12 Uhr 30 Min.: Das Stehen bei D strengt weniger an, P. fühlt sich ruhiger.

Die Widerstände sind abgesunken, die vasomotorische Uebererregbarkeit verschwunden. Das Cor, dessen Einzelarbeit gestiegen ist, hält die Functionsprüfung gut aus; bei C zeigt sich sogar eine etwas übermässige Steigerung seiner Leistungen.



III. 1 Uhr 5 Min.: Die Herzenergie ist Anfangs weiter angestiegen (bei A), fällt aber dann ab. Die peripheren Widerstände, die bei A gesunken sind (im Vergleich zu II), steigen bei B an und halten sich dann auf dieser Höhe, wohl reactiv auf den Abfall der Herzthätigkeit. Sie halten also, vereint mit gesteigerter Herzaction, den Mitteldruck auf seiner Höhe.

P. fühlt sich sehr ruhig und bedeutend wohler wie bei der Anfangsmessung.

Versuch XXI.

Prot. 5. F. K., 16 Jahre. 4. 12. 1907.

	Zeit: 9,55.				Zeit: 10,50.				Zeit: 11,25.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	20	—	—	—	20	—	—	—
n	110	116	112	132	80	92	100	108	76	100	80	96
s	130	142	134	134	138	154	146	148	135	150	148	154
d	92	102	100	96	78	88	78	80	70	78	76	80
p	38	40	34	38	60	66	68	68	65	72	72	74
m	111	122	117	115	108	121	112	114	102	114	112	117
$q = \frac{p}{s}$	0,29	0,28	0,25	0,28	0,43	0,43	0,47	0,46	0,48	0,48	0,49	0,49
$n \times p$	3800	4640	3808	5016	5280	6072	6800	7344	4940	7200	5760	7104
$m \times \frac{p}{s}$	32,2	34,2	29,2	32,2	46,4	52	52,6	52,4	49,2	54,7	54,9	57,3
$m \times \frac{p}{s} \times n$	3219	3962	3276	4250	4087	4787	5264	5663	3739	5472	4390	5504

Abgelaufene Pleuritis exsudativa. Cor: I Ton etwas unrein, sonst o. B.

I. 9 Uhr 55 Min.: Ein fast normaler Verlauf der Curve, bei etwas schwankender Herzaction. Das Cor arbeitet einzelsystolisch schwach, in Folge dessen die niedrige Amplitude. Das wird einigermaassen ausgeglichen durch sehr frequenten Puls.

10 Uhr 7 Min.: Subcut. Inject. von Morph. hydrochlor. 0,005.

II. 10 Uhr 50 Min.: Die Widerstände sind sehr stark abgesunken. Der Verlauf der diastolischen Werthe zeigt dabei eine etwas aufgeregte Vasomotorenthätigkeit. Die Herzarbeit ist in beiden Werthen angestiegen, in Folge ausgesprochener Pulsverlangsamung in der systolischen Leistung mehr wie in der Minutenarbeit.

III. 11 Uhr 25 Min.: P. fühlt sich nicht müde, ist schwindlig, hat Kopfweh.

Die Widerstände sind noch weiter abgesunken, die vasomotorische Uebererregbarkeit hat zugenommen. Die Herzenergie, nur wenig höher wie bei II, reagirt prompt auf die bei D folgende Vasoconstriction durch erhöhte Leistungen. Die Arbeit in der Zeiteinheit wird durch ein Tanzen des Pulses schwankend.

Versuch XXII.

Prot. 10. Str., 62 Jahre. 25. 11. 1907.

Starke Arteriosklerose.

I. 9 Uhr 40 Min.: Typisches arteriosklerotisches Bild mit gesteigerten Widerständen, starker vasomotorischer Uebererregbarkeit und bedeutendem Kraftaufwand von Seiten des Cor. Die Leistungen des Herzens passen sich dabei den peripheren Widerständen durchaus nicht an, sondern steigen in beiden Werthen von A—D continuirlich, das Herz arbeitet also uncoordinirt.

9 Uhr 50 Min.: Subcut. Inject. von Morph. hydrochloric. 0,01.

	Zeit: 9.40.				Zeit: 10,10.			
	A	B	C	D	A	B	C	D
R	18	—	—	—	18	—	—	—
n	92	104	100	104	96	96	96	100
s	265	280	278	280	255	268	272	276
d	112	126	108	110	102	106	104	100
p	153	154	170	170	153	162	168	176
m	188	203	193	195	178	187	188	188
$q = \frac{p}{s}$	0,58	0,55	0,61	0,61	0,6	0,6	0,62	0,63
$n \times p$	14076	16016	17000	17680	14688	15552	16128	17600
$m \times \frac{p}{s}$	109,3	111,6	117,7	118,9	107,1	112,2	116,6	118,4
$m \times \frac{p}{s} \times n$	10058	11612	11773	12371	10282	10771	11190	11844

	Zeit: 10,40.				Zeit: 1,15.			
	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	20	—	—	—
n	88	96	96	96	80	96	92	96
s	250	272	276	264	260	262	278	276
d	90	94	96	90	98	104	108	106
p	160	178	180	174	162	158	170	170
m	170	183	186	177	179	183	193	191
$q = \frac{p}{s}$	0,64	0,65	0,65	0,66	0,62	0,6	0,61	0,62
$n \times p$	14080	17088	17280	16704	12960	15168	15640	16320
$m \times \frac{p}{s}$	108,8	118,9	120,9	116,8	111	109,8	117,7	118,4
$m \times \frac{p}{s} \times n$	9574	11419	11606	11215	8880	10541	10821	11367

II. 10 Uhr 10 Min.: Die Widerstände sind abgefallen, die vasomotorische Uebererregbarkeit ist gänzlich verschwunden. Trotzdem arbeitet das Herz mit unverminderter Kraftverschwendung weiter und steigt von A—D in seinen Leistungen beständig an und reisst auf diese Weise den Mitteldruck in die Höhe.

III. 10 Uhr 40 Min.: Die Widerstände sind weiter gesunken bei normaler Vasomotorenerregbarkeit. Das Herz arbeitet bis C mit noch gleich unsinnigem Kraftaufwand, um bei D in seiner Energie etwas abzusinken. Die Zeiteinheitsarbeit des Cor ist in Folge leichter Pulsverlangsamung relativ geringer geworden, die Herzaction ist ruhiger wie bei I.

IV. 1 Uhr 15 Min.. Die Wirkung auf das Gefässsystem klingt ab, die Widerstände sind gestiegen und damit ist zugleich die vasomotorische Uebererregbarkeit wiedergekehrt. Das Herz arbeitet einzelsystolisch nicht mehr so erregt, und von B bis C finden wir noch einen etwas zu starken Anstieg. Dagegen zeigt die Minutenarbeit des Cor, im Ganzen in Folge von Pulsverlangsamung abgesunken, durch ein Schwanken in der Action dasselbe continuirliche Ansteigen der Werthe von A—D wie bei I.

Bromural.

Der α-Monobromisovalerianylharnstoff, das Bromural, ist, ehe er therapeutisch angewandt wurde, thierexperimentell genau von v. d. Eeckhout[1]) im Gottlieb'schen Laboratorium untersucht worden. Dieser giebt nach seinen Versuchsresultaten an, dass Bromural in therapeutischen Gaben ein gutes Narkoticum ohne irgend welche unangenehmen Nebenwirkungen auf Circulationsapparat, Darm und andere Organe sei, dass erst in toxischen Dosen, und zwar hier als I. Symptom, eine Athmungsverlangsamung eintrete, und dass sich auch nach tiefster Narkose die Thiere in den meisten Fällen wieder erholen. Die Narkose wird nicht eingeleitet durch ein Excitationsstadium, nur einige Hunde zeigten Anfangs unbedeutend gesteigerte Reflexe. Dazu kommt, dass auch dauernde Verabreichung des Mittels in arzneilichen Gaben nie eine Schädigung der Versuchsthiere erkennen liess. Die daraus sich ergebende gute Verwendbarkeit des Bromurals als Hypnoticum und Sedativum ist von Krieger und v. d. Velden[2]) in der Marburger medizinischen Klinik ausprobiert und in einer Arbeit schon eingehend klinisch gewürdigt worden. Die weitere Beobachtung lehrte nun, dass das Mittel dem Neurastheniker nicht nur als Einschläferungs-, sondern auch als einfaches Beruhigungsmittel die besten Dienste leistete. Es blieben nach Anwendung von Bromural unter anderm auch die gewisse Neurastheniker ausserordentlich quälenden Kreislaufsymptome oft vollständig weg, das Herzklopfen, die Wallungen, die collapsartigen Erscheinungen verbunden mit Schwindel und Kopfweh u. s. w. Wir mussten daraus auf eine günstige Beeinflussung des Kreislaufs schliessen, entweder direct durch Beruhigung der peripheren und medullären Kreislaufcentren, oder indirect durch Ausschaltung der die Kreislaufcentren fortgesetzt treffenden, von höher gelegenen Apparaten ausgehenden Reize. Nun hat v. d. Eeckhout[1]) in der schon oben erwähnten Arbeit am Thier nachgewiesen, „dass auch starke Dosen den Kreislauf intact lassen und den Blutdruck und die Erregbarkeit des vasomotorischen Centrums sowie der Vagi nicht verändern," d. h. also, dass gröbere eventl. schädigend wirkende Einflüsse das Bromural auf diese Organe nicht ausübt.

Das schliesst aber an und für sich nicht aus, dass die Beruhigung resp. die leichte Narkose, in welche die Grosshirnzellen durch therapeutische Gaben versetzt werden, in vermindertem Umfange sich auch auf die medullären Centren erstreckt, und dort eine so geringe Beeinflussung ausübt, dass sie sich durch die immerhin groben Versuche am Thier nicht nachweisen lässt, die aber am Menschen bei der von uns angewandten Functionsprüfung, die ja entschieden schon ganz geringe Verschiebungen in den Kreislaufverhältnissen erkennen lässt, wohl bemerkbar sein kann.

Wir haben mit Bromural 13 Versuche angestellt bei Kreislaufgesunden, wie beim Kreislaufneurotiker, bei Arteriosklerose und Nephritis. In den meisten Fällen gaben wir 2 Tabletten, also 0,6 per os, 2 Mal 0,9. Die II. Messung wurde 30—40 Minuten nach Verabreichung des Mittels angestellt. Was zunächst die subjective Wirkung des Bromurals anlangt, so fanden wir bei aufgeregten nervösen Patienten meist eine Linderung der charakteristischen Symptome, der Unruhe, des Angstgefühls, des Herzklopfens und der andern oft so unbestimmten Beschwerden. Dagegen trat, da wir die Versuche meist Vormittags unternahmen und uns auch nicht bemühten, die von Aussen kommenden Eindrücke dem Betreffenden ängstlich fern zu halten, der Schlaf meist

1) Eeckhout, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. Bd. 57. Heft 5 u. 6. 1907.
2) Krieger-Velden, Deutsch. med. Wochenschrift. 1907. No. 6.



nicht ein, sondern nur ein geringes Müdigkeitsgefühl. Es lag ja auch in unserer Absicht, das Bromural von andern Gesichtspunkten aus, als den in den obigen Arbeiten gewürdigten, zu betrachten.

Was nun die Kreislaufwirkung, die das Bromural am Gesunden hervorruft, betrifft, so fanden wir, dass sich die im Anfangsversuche gewonnene normale Curve bei der II. Messung meist ganz getreu, höchstens mit den physiologischer Weise vorkommenden kleinen Verschiebungen wiederholte. Das konnten wir auch constatiren in einem Falle, wo wir 0,9 verabreichten, die gewöhnlich von uns angewandte Dosis also um die Hälfte überschritten. Anders beim mehr oder weniger neurasthenisch veranlagten Individuum. Hier finden wir ja oft die Kreislaufsymptome ganz im Vordergrund stehen, die kleinsten psychischen Reize lösen Verschiebungen in der Blutmenge auf, die sich subjectiv bald als collapsartige Anfälle, bald als Congestionen, bald als Hitzegefühl u. a. m. am ganzen Körper äussern. Im Vordergrund steht hier das übermässige, der Zweckmässigkeit oft zuwiderlaufende Reagiren der beiden Kreislauffactoren, des Herzens und der Gefässe, und deshalb finden wir oft einen ganz bizarren Verlauf der Curve. Wir haben bei unsern Versuchen oft Anfangsmessungen gewonnen, die an die bei Nephritis und Arteriosklerose auftretenden täuschend erinnern (cf. v. d. Velden, juvenile Arteriosklerose). Der Erfolg, den wir durch Bromural nach $1/2$ Stunde verzeichnen konnten, ist kurz gesagt der, dass aus einer uncoordinirten Curve eine mehr coordinirte geworden ist, oft eine völlig normale, d. h. also, dass Herz und Gefässe gut und zweckmässig zusammen arbeiten.

Das zeigen uns sehr schön 2 Studenten in den ersten Semestern, die ja besonders häufig den an sie gestellten Anforderungen nervös nicht gewachsen sind und deshalb die Hülfe des Arztes beanspruchen, ebenso ein 15jähriger Knabe (Versuch XXIII). Dabei ist zu bemerken, dass nach der Einnahme von Bromural die Widerstände und die Herzarbeit sich durchschnittlich auf derselben Höhe halten, wenn sie vorher schon in physiologischen Grenzen lagen, und dass sie nur normal und ruhig in ihrem Wechsel verlaufen. Finden wir dagegen neben dem uncoordinirten Verlauf der peripheren Werthe eine sehr hohe Amplitude, also eine übernormal starke, durch die Anforderungen nicht bedingte Herzenergie und Auswurfsmenge, so fällt nach Bromural die Pulshöhe ab bei gleichbleibenden Widerständen, das Cor arbeitet also jetzt in jeder Weise normal und zweckmässig. Wir konnten das erkennen bei einer sehr starken traumatischen Neurose (Versuch XXV) und bei einem jugendlichen Vasomotoriker (Versuch XXIV). Keinen Erfolg von Bromural sahen wir nur bei einem schweren Neurastheniker, der bei der II. Messung collabirte. Hier hatten aber auch andere Mittel, die wir angewandt haben, völlig versagt (cf. Campher Seite 245). Dann stellten wir noch Versuche bei Nephritis und Arteriosklerose an und mussten dort jeden calmirenden Einfluss des Bromurals auf den Kreislauf vermissen. Da wir nun also in diesen Fällen, wo doch wohl sicher eine Uebererregbarkeit der vasomotorischen Centren vorliegt, sowie am normalen Kreislauf keine Sedative oder narkotische Wirkung constatiren konnten, andererseits die-



selbe beim Neurastheniker in jedem Falle eintrat, so gestattet uns das vielleicht den Schluss, dass der hauptsächlichste Factor des wohlthätigen Einflusses des Bromurals auf die Kreislaufneurose darin liegt, dass die von den höher gelegenen Centren, die einen regulatorischen Einfluss auf die medullären Apparate ausüben, gesandten Impulse herabgesetzt sind, dass wir also auch hier den Angriffspunkt in das Grosshirn verlegen müssen. Freilich haben wir bei einer Arteriosklerose gesehen, dass bei der II. Messung die enorm gesteigerten Widerstände etwas absanken, ohne dass allerdings die vasomotorische Uebererregbarkeit beeinflusst wurde. Ein Phthisiker zeigte bei der II. Messung eine vasomotorische Untererregbarkeit. Vielleicht ist also doch neben der cerebralen auch eine geringe medulläre Erregbarkeitsherabsetzung vorhanden, denn wir haben bei unsern früheren Versuchen oft die Beobachtung gemacht, dass gerade die bei Arteriosklerose vorkommende periphere Widerstandssteigerung und der Kreislauf des Phthisikers besonders stark auf therapeutische Beeinflussung reagiren.

Zu denken wäre also immerhin daran, dass Bromural ein zu schwaches Narkoticum ist, um in einem ihm nicht adäquaten „Milieu" zu wirken wie am normalen und auf organischer Grundlage stark überreizten Vasomotorensystem.

Dass wir auch bei einer Nephritis einen Abfall der Widerstände sahen, scheint uns deshalb nicht von Bedeutung, weil uns lange fortgesetzte Beobachtungen gezeigt haben, dass hier der Vasotonus ein oft plötzlich schwankender ist, wie auch von verschiedenen anderen Autoren betont wird.

Wir können also sagen, dass beim Neurastheniker und bei der Kreislaufneurose das Bromural nicht nur als Schlaf-, sondern auch als einfaches Beruhigungsmittel in Dosen von 0,3—0,6 gute Dienste leistet, dass nicht nur die subjectiven Beschwerden danach meist schwinden, sondern dass auch eine objective günstige Wirkung auf das Circulationssystem nachzuweisen ist. Nie konnten wir einen irgendwie schädlichen Einfluss auf den Kreislauf oder in anderer Beziehung constatiren, und es ist ja früher schon hervorgehoben worden, dass auch dauernde Anwendung in keiner Weise ungünstig auf den Organismus einwirkt.

Versuch XXIII.

Prot. 10. H. L., 15 Jahre. 19. 10. 1907 (siehe Fig. 8).

Herz- und Gefässneurose. Cor ohne pathol. Befund.

I. 10 Uhr 30 Min.: Starke vasomotorische Uebererregbarkeit bei einem Schwanken in der Herzarbeit. Schon bei B spricht sich in dem starken reactiven Hochgehen der peripheren Widerstände eine Uebererregbarkeit aus. Die weitere Vasoconstriction bei C ist vielleicht aufzufassen als compensatorisch auf eine Splanchnicusdilatation hin. Dagegen ist das Hochbleiben des diastolischen Werthes bei D bei gleichzeitiger Erhöhung der Amplitude als vasomotorische Erregbarkeit zu deuten.

10 Uhr 35 Min.: Es werden 2 Tabletten Bromural (0,6) per os gegeben.

II. 11 Uhr 5 Min.: Herzarbeit und periphere Widerstände halten sich ungefähr auf der gleichen Höhe wie bei I. Dagegen arbeiten beide Kreislaufcomponenten jetzt zweckmässig und zeigen ein normales Reagiren auf Anforderungen.



	Zeit: 10,30.				Zeit: 11,5.			
	A	B	C	D	A	B	C	D
R	22	—	—	—	19	—	—	—
n	72	72	72	92	72	76	76	88
s	122	128	120	126	122	128	130	122
d	80	92	95	95	80	85	85	80
p	42	36	25	31	42	43	45	42
m	191	110	107	110	101	106	107	101
$q = \frac{p}{s}$	0,34	0,28	0,21	0,25	0,34	0,34	0,35	0,34
$n \times p$	3024	2952	1800	2852	3024	3268	3420	3024
$m \times \frac{p}{s}$	34,3	30,8	22,5	27,5	34,3	36,0	37,8	34,3
$m \times \frac{p}{s} \times n$	2472	2218	1618	2530	2472	2739	2873	3022

Versuch XXIV.

Prot. 9. B., 20 Jahre. 10. 12. 1907.

	Zeit: 4,35.				Zeit: 5,10.			
	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	20	—	—	—
n	80	100	76	88	72	84	80	100
s	142	166	162	144	138	150	142	132
d	72	84	72	68	74	92	88	78
p	70	82	90	76	64	58	54	54
m	107	125	117	106	106	121	115	105
$q = \frac{p}{s}$	0,49	0,49	0,55	0,53	0,46	0,39	0,38	0,41
$n \times p$	5600	8200	6840	6688	4608	4872	4320	5400
$m \times \frac{p}{s}$	52,4	61,2	64,3	56,2	48,8	47,2	43,7	43,0
$m \times \frac{p}{s} \times n$	4194	6125	4891	4944	3511	3964	3496	4305

Herz- und Gefässneurose mit starken subjectiven Beschwerden.

I. 4 Uhr 35 Min.: Die Herzarbeit ist gesteigert und verläuft erregt und schwankend in ihren Werthen. Die Pulswelle ist abnorm hoch. Der Gefässtonus ist inconstant und wird gegen das Ende labil.

4 Uhr 45 Min.: Verabreichung von Bromural 0,6 (2 Tabletten) per os.

II. 5 Uhr 10 Min.: Die Herzarbeit ist im Vergleich zu I abgesunken und hält sich durch die ganze Messung ziemlich gleich auf ihrer Höhe. Der Gefässtonus ist gut und kräftig, es drückt sich nur bei B in einer etwas hypernormalen peripheren Vasoconstriction eine Uebererregbarkeit aus. Herz und Gefässe arbeiten also im Vergleich zu I zweckmässiger.

Versuch XXV.

Prot. 11. E., 35 Jahre. 10. 12. 1907.

Traumatische Neurose, Herz ohne besonderen physikalischen Befund.

I. 10 Uhr 50 Min.: Herz- und Gefässcomponente verlaufen beide schwankend und erregt.



	Zeit: 10,50.				Zeit: 11,30.			
	A	B	C	D	A	B	C	D
R	20	—	—	—	20	—	—	—
n	84	100	92	108	80	80	86	104
s	150	154	140	152	130	140	142	132
d	82	90	84	92	84	90	94	82
p	68	64	56	60	46	50	48	50
m	116	122	112	122	107	115	118	107
$q = \frac{p}{s}$	0,45	0,42	0,4	0,39	0,35	0,36	0,34	0,38
$n \times p$	5712	6400	5152	6480	3680	4000	4128	5200
$m \times \frac{p}{s}$	52,2	51,2	44,8	47,6	37,4	41,4	40,12	40,7
$m \times \frac{p}{s} \times n$	4385	5124	4122	5139	2996	3312	3450	4229

Bei B findet sich eine normale periphere Vasoconstriction. Der Abfall der Widerstände bei C ist etwas zu stark ausgeprägt und da gleichzeitig Herzenergie und Pulsfrequenz sinken, so fällt der Mitteldruck unter seinen Anfangswerth. Bei D steigt die Herzarbeit wenig, der Vasotonus der Peripherie aber sehr stark an, als ein Zeichen starker vasomotorischer Uebererregbarkeit. Die Herzaction verläuft schwankend und inconstant.

11 Uhr: Verabreichung von Bromural 0,6 per os.

II. 11 Uhr 30 Min.: Wir finden die Herzenergie in toto etwas abgesunken, sie hält sich gleichmässig und ruhig in ihrem Verlauf. Auch die Action ist nicht mehr so schwankend wie bei I. In der Gefässcomponente zeigt sich eine leichte Uebererregbarkeit noch bei C, während bei D der normale Abfall der peripheren Widerstände eintritt. Im allgemeinen kann man sagen, dass der Vasotonus ein constanter und guter geworden ist, so dass der Mitteldruck einen annähernd normalen Verlauf nimmt.

Chlornatrium.

Die Wirkung des Kochsalzes auf den Kreislauf ist schon längere Zeit Gegenstand der Forschung gewesen. Dass es auf das Herz selbst in geringen Concentrationen eine besondere „chemische" (specifische) Wirkung nicht ausübt, ist allerdings schon lange bekannt; wenigstens nicht, wenn es, wie bei Durchblutungsversuchen, einer für die Ernährung des Herzens geeigneten Salzmischung (Ringer-Lösung) beigefügt wird. In hohen Concentrationen entzieht es, wie allen Geweben, auch dem Herzmuskel Wasser und schädigt dadurch natürlich dessen Functionen [Heinz[1]].

Trotzdem schreibt man dem Kochsalz eine Wirkung auf den Blutdruck zu, und zwar führte zu diesem Schluss wohl hauptsächlich die Beobachtung, die man am Nephritiker machte. Zunächst liess sich constatiren, dass beim Nierenkranken unter Umständen eine sehr hochgradige NaCl-Retention stattfindet, und es lag nahe, diese letztere mit den beim Nierenkranken bekannten hohen Blutdruck in Verbindung zu bringen. Eine ganze Reihe namentlich französischer Autoren [Ambard-

1) Heinz, Handbuch d. experiment. Path. und Pharmakol. Jena 1905.



Beaujard[1])], Laufer[2]) u. A. stellten danach systematisch Versuche am Krankenbett des Nephritikers an, und fanden, dass die Höhe des Blutdrucks in gewissem Umfange abhängig sei von der Kochsalzverhaltung. Weitere Thatsachen über dieses Thema brachte Löwenstein[3]) und stellte für einige Fälle ebenfalls mit grosser Wahrscheinlichkeit eine Beziehung zwischen Kochsalzzufuhr und Blutdrucksteigerung fest. Es ist nun vorerst nicht unsere Aufgabe, auf diesen speciellen Fall, des Zusammenhangs der nephritischen Blutdrucksteigerung mit NaCl, näher einzugehen, da wir uns im allgemeinen ein Urtheil über die Kochsalzwirkung auf den Blutdruck zu verschaffen suchten, und uns bei unsern Experimenten hauptsächlich auf solche Kreislaufverhältnisse stützten, die uns etwaige Verschiebungen am deutlichsten zu Gesicht bringen konnten, das ist der normale Kreislauf, und zwar der des jugendlichen Individuums (zwischen 17 und 20 Jahren), der nach unsern Erfahrungen auf medikamentöse Einflüsse besonders stark reagirt. Am Gesunden ist unseres Wissens bis jetzt nur einmal, von Laufer, gearbeitet worden, der eine directe Beziehung zwischen Kochsalzzufuhr und Blutdrucksteigerung feststellte.

Wir haben mit Kochsalz 9 Versuche angestellt, grösstentheils bei kreislaufgesunden jungen Leuten aus den oben erwähnten Gründen. Je einmal haben wir eine Nephritis und eine Epilepsie in unsere Versuche einbezogen, von welch letzterer wir wegen der angenommenen nahen Beziehung zwischen Kochsalz und Morbus sacer besonders deutliche Resultate erhofften[4]) (beide befanden sich ausserdem im H_2O- und NaCl-Stoffwechsel). Wir gaben in einmaliger Dosis Chlornatrium 5,0—10,0 in lauem Wasser gelöst per os, und zwar nur in so viel Wasser, als zur völligen Lösung unbedingt nothwendig war; Magen-, Darmbeschwerden traten danach niemals auf.

Was das Cor anbelangt, so ist es wohl unnöthig, zu erwähnen, dass bei den von uns angewendeten Kochsalzgaben eine directe Wirkung aufs Herz nicht verzeichnet werden konnte. Wo eine Aenderung in Energie und Action eintrat, war diese als einfache reactive Folge auf die im Gefässsystem hervorgerufenen Verschiebungen anzusehen.

Ueber die Gefässwirkung ist zu sagen, dass sie nicht immer eintritt. In 2 Fällen, wo wir 8,0 Kochsalz, also relativ hohe Dosen, gaben, konnten wir nicht die geringste Aenderung in Tonus und Erregbarkeit constatiren, auch nach 1 Stunde noch nicht. Das wäre mit den bei Nephritis gemachten Beobachtungen übereinstimmend, wo neben positiven viele völlig negative Resultate zu verzeichnen waren. In anderen Fällen trat aber eine sehr deutliche Reaction hervor, deutlicher, als wir sie erwartet hatten. Zunächst sahen wir bei 2 völlig normalen Fällen (Versuch XXVI, XXVIII) nach einer Stunde eine sehr ausge-

1) Ambard-Beaujard, Arch. génér. de méd. 1904. S. 520.

2) Laufer, Compt. rend. de la Soc. de biologie. Paris. Sitz. v. 13. 2. 04.

3) Löwenstein, Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol. 57. Bd. Heft 1 u. 2.

4) v. d. Velden, Vortr. auf d. 33. Versamml. d. südwestd. Neurolog. u. Irrenärzte. Baden-Baden. Mai 1908. Neurolog. Centralbl. 1908. 13.



sprochene **Erhöhung des Gefässtonus** durch die ganze Functionsprüfung hindurch. Dasselbe zeigte weniger eclatant die oben erwähnte Epilepsie bei der III. Messung. Viel constanter aber und auch früher trat die sehr **starke Uebererregbarkeit** des Gefässsystems hervor. Und zwar trat dieselbe 4 Mal in genau gleicher charakteristischer Weise zu Tage. Es lag der diastolische Werth bei der horizontalen Stellung noch in derselben Höhe wie im Anfangsversuche, also hier blieben die peripheren Widerstände dieselben. Sobald aber die durch die Functionsprüfung bedingten Anforderungen an den Kreislauf herantraten, also schon bei B, schnellten die Widerstände in die Höhe und die Vasoconstriction blieb dann durch die folgenden Stellungen dieselbe. Da wir es mit normalen kräftigen Kreislaufverhältnissen zu thun hatten und die Pulswelle annähernd die gleiche blieb, liegt gar kein Grund vor, diese Gefässverengerung in der Peripherie auf antagonistische Vorgänge im Splanchnicusgebiet zu beziehen, wir haben es vielmehr mit einer wirklichen, sehr ausgesprochenen allgemeinen Gefässübererregbarkeit zu thun. Es zeigten uns das 3 normale Menschen (Versuch XXVI, XXVIII) nach 30 Minuten, einer nach $^1/_2$ und 1 Stunde, schliesslich ein jugendlicher anämischer Vasomotoriker nach 1 Stunde, während sich hier bei der II., nach 30 Minuten vorgenommenen Messung noch gar keine Veränderung gezeigt hatte. Bei den 2 Fällen (Versuch XXVI, XXVIII), wo bei der III. Kreislaufprüfung von vornherein ein gesteigerter Tonus in der Peripherie vorhanden war, blieb diese starke Uebererregbarkeit aus, sie zeigte sich nur ganz wenig ausgeprägt in etwas von der Norm abweichendem Verlaufe der diastolischen Werthe. Hier finden wir auch die Erklärung dafür, warum die oben erwähnten Versuche anderer Autoren so oft negative Resultate ergaben. Ganz abgesehen davon, dass wohl stets nur der systolische Druck festgelegt worden ist, sind die Versuche lediglich in **einer** Stellung vorgenommen worden, und wir haben gesehen, dass ein erhöhter Gefässtonus als Ausdruck starker vasomotorischer Erregbarkeit meist erst dann hervortritt, wenn der Kreislauf gewissermaassen aus seiner Ruhelage gebracht wird. Weiterhin legen unsere Resultate uns den Schluss nahe, dass der Angriffspunkt des Kochsalzes, wenigstens vorwiegend, in die medullären Vasomotorenapparate zu verlegen sei. Denn eine derartige gleichmässige erregende Wirkung auf das Gefässsystem liesse sich wohl schwer anders erklären.

Zum Verhalten des **Herzens** dem Kochsalz gegenüber sei noch folgendes erwähnt. Herzenergie und Herzaction zeigten in ihren Curven nur insoweit Verschiebungen, als diese bedingt waren durch die veränderten Gefässverhältnisse. Dass bei hochgradiger Uebererregbarkeit des Gefässsystems natürlich auch die Herzarbeit entsprechende Schwankungen zeigen musste, ist selbstverständlich, und es wäre vollkommen unrichtig, den etwas aufgeregten Verlauf der Herzcurven auf die directe Einwirkung des Kochsalzes auf das Cor oder seine nervösen Apparate zu schieben, wie derselbe auch ausblieb, wenn die Wirkung des Chlornatriums auf die Gefässe zu vermissen war.

Zuletzt möchte ich noch erwähnen, dass wir bei dem Fall von Nephritis, an dem wir einen Versuch angestellt haben, keine sichere

Wirkung constatiren konnten. Es fehlte hier allerdings der charakteristische hohe Blutdruck, und dann war von vornherein eine Kreislaufschwäche des Splanchnicusgebietes vorhanden (Splanchnoptose), die uns die so wie so nicht sehr deutlichen Ausschläge völlig verwischte. Bei der Epilepsie sahen wir eine geringe Steigerung des Gefässtonus nach einer Stunde, zugleich aber eine Abnahme der vasomotorischen Erregbarkeit. Wir haben schon früher bei einem Fall von Morbus sacer eine der anzunehmenden direct zuwider laufende Reaction beobachtet und dieselbe in unserer Arbeit erwähnt. Es scheinen hier andere, sich der Berechnung noch entziehende Factoren mitzuspielen.

Das Ergebniss unserer Versuche ist also, kurz gesagt, dass das Kochsalz vorzugsweise die vasomotorische Erregbarkeit steigert, und zwar oft in sehr hohem Grade, dass ausserdem eine Erhöhung des Gefässtonus vorhanden sein kann, und dass das Cor nur wahrscheinlich indirect durch die vom Gefässsystem übermittelten Reize beeinflusst wird. Die Wirkung tritt in den von uns angewandten Dosen sehr verschieden stark, eventl. gar nicht ein.

Es stimmt dieser Befund mit Erfahrungen im Thierexperiment überein. Aus nicht veröffentlichten Protokollen der Velden'schen Arbeit[1]) „Zur Pharmakologie des Nervus depressor" geht hervor, dass bei intravenöser Zufuhr 5—10proc. Kochsalzlösung schon nach wenigen (5) Cubikcentimetern, noch ehe eine Steigerung des Blutdrucks, wie sie ja unter Umständen zu verzeichnen ist, eintritt, die auf electrischem Wege geprüfte Anspruchsfähigkeit des Nervus depressor eine sichtlich bessere wird. Dasselbe gilt für das medulläre Vasomotorencentrum, dessen Reizung durch temporäre Abklemmung der mit dem Manometer nicht verbundenen Carotis (O-Mangel) bewirkt wurde.

Versuch XXVI.

Prot. 3. H. S., 20 Jahre. 17. 2. 1908 (siehe Fig. 9).

	Zeit: 9,0.				Zeit: 9,40.				Zeit: 10,10.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	16	—	—	—	16	—	—	—	16	—	—	—
n	68	76	72	76	64	76	68	76	72	72	76	76
s	98	110	108	100	96	120	116	110	110	128	116	120
d	58	66	62	58	56	72	78	68	72	82	74	82
p	40	44	46	42	40	48	38	42	38	46	42	38
m	78	88	85	79	76	96	97	89	91	105	95	101
$q = \frac{p}{s}$	0,41	0,4	0,43	0,42	0,42	0,4	0,33	0,38	0,35	0,39	0,36	0,32
$n \times p$	2720	3344	3312	3192	2560	3648	2584	3192	2736	3312	3192	2888
$m \times \frac{p}{s}$	32	35,2	36,5	33,2	31,9	38,4	32,0	33,8	31,8	37,8	34,2	32,3
$m \times \frac{p}{s} \times n$	2175	2655	2632	2582	2043	2918	2177	2570	2293	2722	2599	2456

Ekzem. Normale Kreislaufverhältnisse.

I. 9 Uhr: Völlig normales Bild.

9 Uhr 10 Min.: Es werden Kochsalz 8,0 verabreicht per os.

1) Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 55.



II. 9 Uhr 40 Min.: Die peripheren Widerstände sind bei A noch unverändert, steigen aber dann bis C continuirlich und sehr stark an, um bei D nur wenig abzusinken. Dabei hält sich die Herzarbeit in toto auf derselben Höhe wie bei I, der etwas unregelmässige Verlauf der Herzcurven erklärt sich durch das starke Ansteigen der Widerstände, die Pulswelle zeigt in den einzelnen Stellungen nur geringe Differenzen. Also starke vasomotorische Uebererregbarkeit bei Anfangs (im Vergleich zu I) gleichbleibendem Gefässtonus und bei zweckmässiger, den Anforderungen ausgezeichnet nachkommender Herzarbeit.

III. 10 Uhr 10 Min.: Die Widerstände sind stark erhöht, also gesteigerter Gefässtonus, im Hochgehen des diastolischen Werthes bei D spricht sich eine leichte, gegen II allerdings bedeutend verminderte vasomotorische Uebererregbarkeit aus. Die Herzarbeit ist gegen I und II durchschnittlich unverändert und zeigt ein gutes Reagiren, auch erkenntlich an der fast gleichbleibenden Amplitude.

Versuch XXVII.

Prot. 6. A. G., 21 Jahre. 17. 2. 1908.

	Zeit: 8,45.				Zeit: 9,30.				Zeit: 10,0.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	16	—	—	—	16	—	—	—	16	—	—	—
n	76	84	76	88	68	80	76	72	68	80	80	88
s	160	174	176	154	162	170	178	160	158	168	178	160
d	108	112	112	106	106	116	122	114	102	116	126	120
p	52	62	64	48	56	54	56	46	56	52	52	40
m	134	143	144	130	134	143	150	137	130	142	152	140
$q = \frac{p}{s}$	0,33	0,36	0,36	0,31	0,35	0,32	0,31	0,29	0,35	0,31	0,29	0.25
$n \times p$	3952	4368	4864	4224	3808	4320	4256	3312	3808	4160	4160	3520
$m \times \frac{p}{s}$	44,2	51,5	51,8	40,3	46,9	45,8	46,5	39,7	45,5	44,0	44,1	35
$m \times \frac{p}{s} \times n$	3361	4324	3940	3546	3189	3861	3534	2861	3094	3522	3526	3080

Normaler kräftiger Mensch, Cor ohne pathol. Befunde.

I. 8 Uhr 45 Min.: Der Verlauf der diastolischen Werthe ist ganz normal, dagegen spricht sich in der Herzenergiecurve eine leichte Uebererregbarkeit aus, deshalb sind die Pulsamplituden etwas wechselnd in ihrer Höhe.

8 Uhr 55 Min.: Kochsalz 8,0 per os verabreicht.

II. 9 Uhr 30 Min.: Die peripheren Widerstände, bei A auf derselben Höhe wie in der Anfangsmessung, steigen sodann bis C continuirlich an, um bei D nur wenig abzufallen; dabei sind die Pulsamplituden ziemlich constant in ihrer Höhe, Herzenergie und Einheitsarbeit des Cor zeigen sich gegen I fast nicht verändert. Also bei gleicher Herzarbeit ein stark übererregtes Vasomotorensystem mit anfänglich nicht veränderten Widerständen.

III. 10 Uhr: Dasselbe Bild wie II, nur hat die vasomotorische Uebererregbarkeit noch zugenommen.

Versuch XXVIII.

Prot. 4. M. Sch., 21 Jahre. 15. 2. 1908.

Diabetes. Normale Kreislaufverhältnisse.

I. 10 Uhr 10 Min.: Normaler Verlauf der Curve in allen Werthen.

10 Uhr 20 Min.: Verabreichung von Kochsalz 5,0 per os.



	Zeit: 10,10.				Zeit: 10,50.				Zeit: 11,25.			
	A	B	C	D	A	B	C	D	A	B	C	D
R	18	—	—	—	16	—	—	—	16	—	—	—
n	72	80	80	84	68	72	76	88	72	76	80	88
s	132	138	134	134	136	142	146	140	140	150	144	138
d	70	78	74	72	70	80	86	84	88	92	86	86
p	62	60	60	62	66	62	60	56	52	58	58	52
m	101	108	104	103	103	111	116	112	114	121	115	112
$q = \frac{p}{s}$	0,48	0,43	0,45	0,46	0,49	0,44	0,41	0,4	0,37	0,39	0,4	0,38
$n \times p$	4464	4800	4800	5208	4488	4464	4560	4928	3744	4408	4640	4576
$m \times \frac{p}{s}$	48,5	46,4	46,8	47,4	50,5	48,8	47.6	44,8	42,2	47,2	46,0	42,6
$m \times \frac{p}{s} \times n$	3490	3715	3744	3980	3432	3516	3615	3942	3047	3586	3680	3745

II. 10 Uhr 50 Min.: Herzenergie und Gesammtarbeit des Cor sind durchschnittlich auf derselben Höhe wie bei I. Die Pulswelle zeigt durch die ganze Messung annähernd die gleiche Höhe. Dagegen steigen die peripheren Widerstände, bei A gegen I noch unverändert, durch B bis C continuirlich an und halten sich bis D auf ihrer Höhe, — also starke vasomotorische Uebererregbarkeit bei gleichbleibender und zweckmässiger Herzarbeit.

III. 11 Uhr 25 Min.: Herzarbeit in ihrer durchschnittlichen Höhe unverändert. Dagegen sind die Widerstände von Anfang an stark angestiegen bei fast ganz normalem Verlaufe der Curve, der Tonus ist also erhöht, ohne irgend welche vasomotorische Uebererregbarkeit.

Schluss.

Diese Arbeit hat aus dem umfangreichen Gebiet erst einige Haupttypen herausgegriffen. Wir stehen noch mitten in Untersuchungen über die Kreislaufwirkung einer Reihe von anderen Pharmacis, die uns bis jetzt noch keine einheitlichen Resultate boten, und deshalb noch nicht spruchreif erscheinen. Hierher gehören Versuche bei NaCl-Infusion, Dauerversuche bei Nephritis und Epilepsie, die sich im H_2O- und NaCl-Stoffwechsel befinden; ferner Untersuchungen über Atropin, Alkohol, Jod und Digitalispräparate.

Soweit es uns gelungen ist, zu einheitlichen Resultaten über die Kreislaufwirkung der oben angeführten Pharmaca zu gelangen, haben wir dieselben eingehend besprochen und haben gefunden, dass sie das aus Thierexperiment und klinischer Erfahrung gebildete Urtheil im allgemeinen bestätigen. Trotzdem glauben wir, dass unsere Ergebnisse manchen Wink geben können über genauere Indication, Wirkungseintritt Dauer u. s. w.

Resultate:

I. Campher: Herz- und Gefässanalepticum, das eine Kräftigung des Vasotonus mit kurzer, schnell vorübergehender Uebererregbarkeit hervorbringt, und gleichzeitig die Anspruchsfähigkeit des Herzens erhöht.

Angewandte Dosen 1,0—2,0 subcut. (Ol. camphor. fort.)



II. Coffein: Steigerung von Vasotonus und Herzenergie, verbunden mit sehr ausgeprägter Uebererregbarkeit beider Kreislaufcomponenten.

Angewandte Dosen 0,2 subcut.

III. Diuretin: Gefässerweiterung mit wechselnder Erregbarkeitsänderung (meist erst gleichbleibende oder herabgesetzte, später gesteigerte Erregbarkeit). Die Herzenergie wird zuweilen grösser und zeigt einen regelmässigeren Verlauf, die Action wird schwankend.

Angewandte Dosen 1,5—2,0 p. o.

IV. Natr. nitros.: Vasodilatation mit geringer Uebererregbarkeit. Keine nachweisbare directe Beeinflussung des Herzens.

Angewandte Dosen 0,01 subcut.

V. Chloralhydrat: Hochgradige allgemeine Gefässerweiterung, bei gleichbleibender oder in seltenen Fällen kurze Zeit dauernder geringer Uebererregbarkeit. Eine schädigende Wirkung aufs Herz ist bei diesen kleineren Dosen nicht nachweisbar.

Angewandte Dosen 1,0 per os.

VI. Morphin. hydrochlor.: Vasodilatation mit vorübergehender geringer Erregbarkeitsherabsetzung beim überregten Kreislauf. Erhöhung der Herzenergie und der Pulswelle bei Pulsverlangsamung. In seltenen Fällen vorher ein kurzes Excitationsstadium mit gesteigerten Widerständen und Uebererregbarkeit beider Kreislaufcomponenten.

Angewandte Dosen 0,005—0,01 subcut.

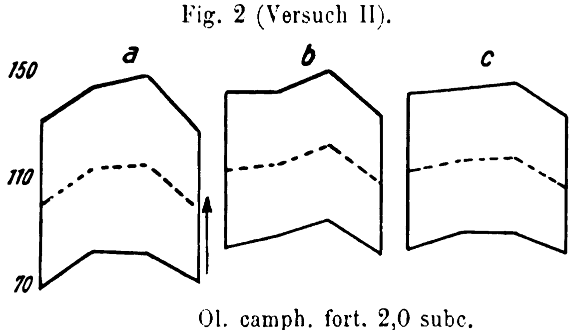
VII. Bromural: Wirkungslos am normalen Kreislauf. Beim Vasomotoriker stellt es normale Verhältnisse her bei gleichbleibender, oder — bei vorher gesteigerter Herzarbeit — herabgesetzter Energie des Herzens.

Angewandte Dosen 0,6—1,2 per os.

VIII. Chlornatrium: Gefässübererregbarkeit bei manchmal gesteigerten, oft aber gleichbleibenden Vasotonus. Eine directe Beeinflussung der Herzarbeit ist nicht nachweisbar.

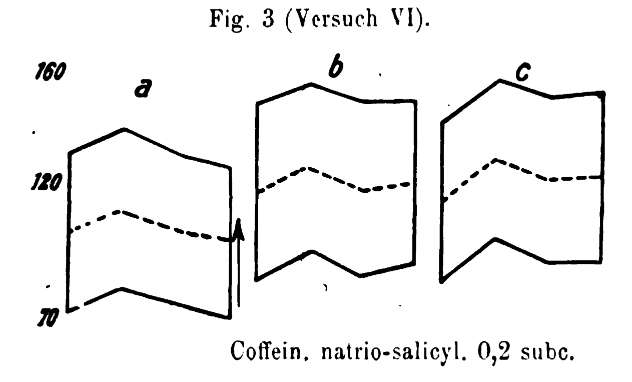
Angewandte Dosen 5,0—8,0 per os.

Fig. 2 (Versuch II).



Ol. camph. fort. 2,0 subc.

Fig. 3 (Versuch VI).



Coffein. natrio-salicyl. 0,2 subc.

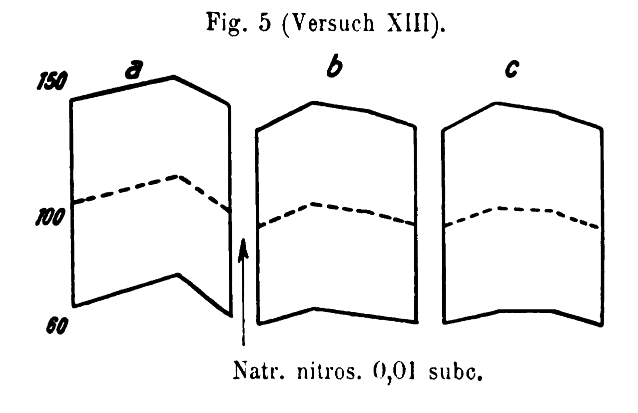
Fig. 4 (Versuch X).

a b c

160
120
80

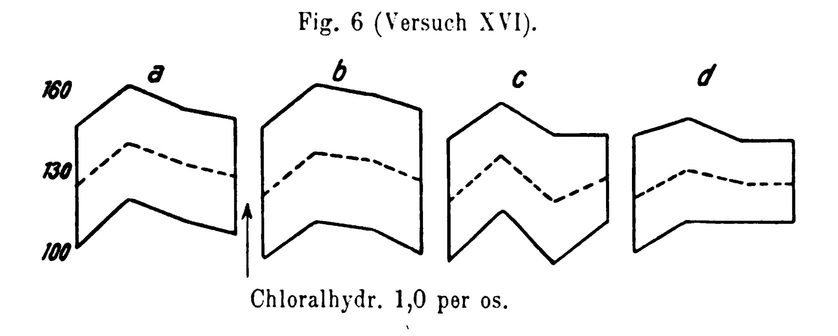
Diuretin 1,5 per os.

Fig. 5 (Versuch XIII).



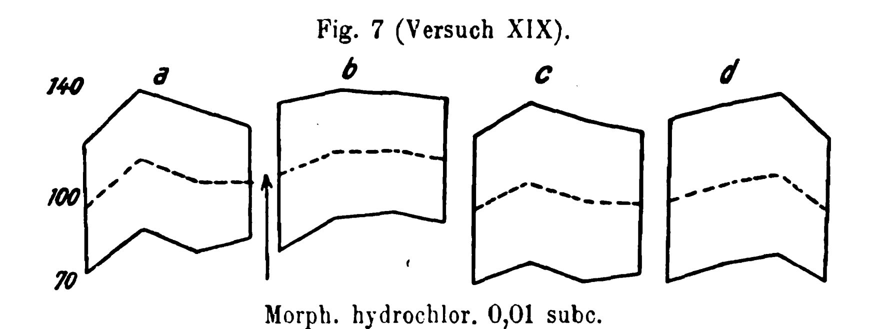
Natr. nitros. 0,01 subc.

Fig. 6 (Versuch XVI).



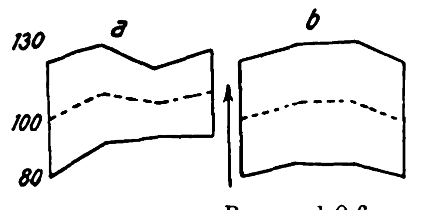
Chloralhydr. 1,0 per os.

Fig. 7 (Versuch XIX).



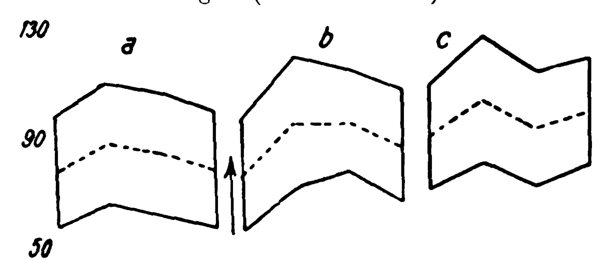
Morph. hydrochlor. 0,01 subc.

Fig. 8 (Versuch XXIII).



Bromural 0,6 per os.

Fig. 9 (Versuch XXVI.)



Kochsalz 8,0 per os.

XXIII.

Aus der experimentell-biolog. Abtheil. des patholog. Instituts Berlin.

Ergotina styptica und Herzarbeit.

Nach Versuchen am überlebenden Warmblüterherzen.

Von

G. Zuelzer.

(Mit 3 Figuren und 21 Curven im Text.)

Das Ergotin ist als Herz-, richtiger als Gefässmittel von zwei hervorragenden Klinikern, dem Kinderarzt Steffen bei Diphtherie und von O. Rosenbach in den Fällen empfohlen worden, wo die Digitalis versagt, wenn seiner Ansicht nach die hauptsächlichsten Compensationsstörungen nicht in dem Herzmuskel, sondern in den Arterien selbst liegen, die ihren Tonus verloren haben. Trotz dieser Empfehlung wird das Ergotin bei Herzaffectionen kaum angewandt und Romberg äussert sich folgendermaassen: „Das Ergotin wird besser nicht gebraucht. Seine drucksteigernde Wirkung ist nach den Ergebnissen des Thierversuches recht zweifelhaft.“ Er hat bei den Kranken eben so wenig wie andere Autoren eine Wirkung auf den Blutdruck gesehen. „Die von S. Frenkel mit dem Ergotin-Nienhaus erzielten scheinbar positiven Resultate sind wegen der starken reactiven Entzündung in ihrem Gefolge kaum als Ergotinwirkung zu deuten.“

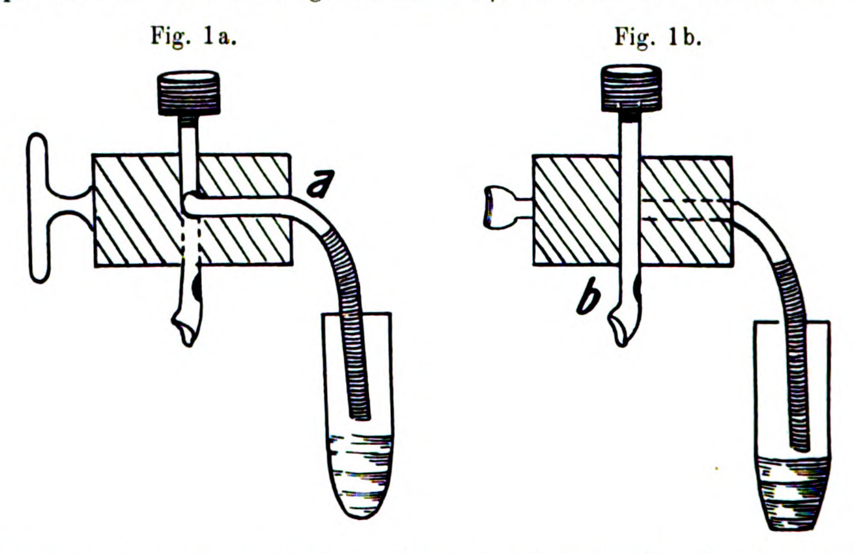
Die mir von Prof. Schleich gelegentlich mitgetheilte Beobachtung, dass er nach längerem Gebrauch von Ergotin bei unterleibskranken Frauen häufig eine auffallende Kräftigung des vorher schwachen Herzens gesehen habe, veranlasste mich bei einigen Herzversuchen an Tauben, das Ergotin zu versuchen. Das Blosslegen des Herzens bei diesem Thier hat nicht selten zur Folge, dass das Herz bereits, bevor es zu dem eigentlichen Versuch kommt, hochgradig alterirt ist, so dass das Thier schon beim Anlegen der Serres fines stirbt. Mit Hilfe eines mir zufällig zur Verfügung stehenden Ergotinpräparates, des Ergotina styptica von Egger, Budapest, gelang es mir, mehrere Male das schon absterbende Herz wieder vollkommen leistungsfähig zu machen, sei es durch Auftröpfelung von 1—2 Tropfen auf das vom Pericard entblösste Herz, sei es durch intravenöse Injection von 2—3 Tropfen in grösserer Verdünnung. Diese Beobachtung war der Ausgangspunkt systematischer Untersuchungen über die Wirkungsweise des Ergotins, genauer gesprochen der Ergotina styptica

auf das Herz, denn es schien unwahrscheinlich, dass diese lokale Wirkung etwas anderes als eine reine Herzwirkung darstellen konnte. Ergotina styptica-Egger ist ein Secale cornutum-Präparat mit 5 pCt. Stypticin (Cotarninum hydrochloricum).

Zuerst wurden Versuche an herausgenommenen Froschherzen angestellt — die Curven sind mir leider verloren gegangen. Es wurden 1—2 Tropfen auf 100 ccm Ringer'scher Lösung angewandt und damit das Herz durchblutet. Die Wirkung war eine derartige, dass sich die so gewonnenen Curven in nichts von den Curven bei bester Digitaliswirkung unterschieden.

Um die Wirkungsweise der Ergotina styptica auf das Warmblüterherz kennen zu lernen, habe ich die Versuche von Gottlieb und Magnus, welche den Einfluss der Digitalis auf die Herzarbeit bestimmten, am herausgeschnittenen Warmblüterherzen (Hund und Katze) wiederholt.[1]) Ich bediente mich des ein wenig modificirten Langendorff'schen Apparates zur Durchblutung des Herzens, bei dem bekanntlich von der

Fig. 1a. Fig. 1b.



Aorta aus das ausgeschnittene Herz durch unter Druck eingeleitetes körperwarmes Blut, resp. eine Blut-Ringermischung durchblutet wird. Die Modification dieses hier als bekannt vorausgesetzten Apparates bestand darin, dass der todte Raum, welcher zwischen dem eingebundenen Herzen und dem Dreiwegehahn, welcher die Umschaltung vom normalen Blut zu dem das Medikament enthaltenden Blut bewirkt, fast ganz ausgeschaltet wurde. Dieser todte Raum beträgt in den älteren Apparaten mindestens 5 ccm Inhalt, so dass nach der Umschaltung eine je nach der Durchflussgeschwindigkeit verschieden lange Zeit vergeht, bis das Herz nach der Umschaltung von dem neuen Blut gespeist wird. Es ist weniger der Zeitverlust, welcher störend wirkt, als der Umstand, dass trotz sorgfältiger Tropfenzählung der Zeitpunkt, in dem das neue Blut die Coronargefässe des Herzens erreicht, nicht annähernd scharf zu bestimmen ist. Ich habe deshalb in gemeinsamen Versuchen mit Herrn

1) Archiv für experimentelle Pathologie, Bd. 51.

Dr. J. Wohlgemuth[1]) in der in der Aorta einzubindenden kurzen Glascanüle einen Zweiwegehahn eingeschaltet, dessen einer Weg nach aussen zu einem Ableitungsrohr (a) führt, während der andere Weg die Fortsetzung der Aortencanüle (b) bildet (conf. Fig. 1a u. b). Dadurch wird es ermöglicht, die zwischen diesem Hahn und dem Dreiwegehahn, also die im todten Raum befindliche Blutmenge in dem Augenblick der Umschaltung fast momentan zu entleeren. Das hier ausfliessende Blut wird in einer graduirten Röhre aufgefangen, so dass man, nachdem der todte Raum einmal ausgemessen ist, während der Umschaltung nur eine entsprechende Menge Blut aus diesem neuen Zwischenhahn abzulassen braucht, um sicher zu sein, dass das nach Wiederumstellung des Hahnes in das Herz fliessende Blut das gewollte umgeschaltete Blut ist. Durch ein in dem Apparat angebrachtes Fenster, durch welches ein zangenartiges Instrument hindurchgesteckt wird, mit Hilfe dessen man den Hahn umzudrehen vermag, wird es vermieden, das grosse, das Herz von der Aussenluft abschliessende Glasfenster zu öffnen und so unerwünschte Temperaturschwankungen herbeizuführen.

Es ist richtig, dass auf diese Weise die Zufuhr des Blutes zum Herzen bei jeder Umschaltung auf wenige Sekunden unterbrochen wird. Es mag dies bei bestimmten Versuchsanordnungen, welche die dauernde Registrirung feinster Herzbewegung bezwecken, störend sein. Bei den Versuchen, welche die Wirkung eines Herzmittels zum Studium haben, macht, wie mich eine grosse Reihe von Herzschreibungen gelehrt haben, das wenig oder nichts aus. Wie aus meinen Curven ersichtlich, schlägt das Herz bei einer Umschaltung ruhig weiter, oder aber, wenn die Schreibung angehalten wurde, zeigt der sofort nachher wieder vollkommen regelmässige Curvenverlauf, dass die Herzernährung keine merkbare Störung erlitten hat.

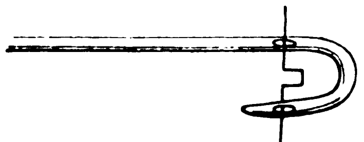
Bei einer Reihe von Versuchen geschah die Uebertragung der Herzbewegung durch Serres fines, welche am linken Ventrikel angesetzt und deren Fäden über geeignete Rollen geleitet und mit einer Marey'schen Kapsel verbunden wurden, welche ihrerseits durch Luftübertragung die Trommelschreibung mit Hülfe einer zweiten Kapsel bewirkte. Der Gottlieb'schen Nomenclatur folgend, werde ich diese Schreibung als „Häkchenschreibung" bezeichnen. In den späteren Versuchen bediente ich mich der von Gottlieb angegebenen Herzsonden. Durch die mittelst eines kurzen Scheerenschnittes in das linke Herzohr gewonnene Oeffnung wurde ein mit einem Ballon versehener Hartgummikatheter eingeführt und mit einer Marey'schen Trommel oder einem Hering'schen Wellenschreiber verbunden. Die Verbindung der Herzcanüle mit einem der genannten registrirenden Apparate geschah mittelst dickwandigen Gummischlauches. Das ganze Schlauchsystem konnte mit Luft oder Wasser unter wechselndem Innendruck versehen werden, je nachdem eine isotonische oder isometrische Herzcurve aufgenommen werden sollte. Die Höhe des Innendrucks wurde an einem durch ein abgezweigtes T-Rohr mit dem Canülensystem in Verbindung stehendes Manometer abgelesen.

1) Centralbl. f. Physiologie. Bd. XXI. No. 25.



Aus äusseren Gründen erschien es rathsamer, bei der Schreibung eine liegende Trommel zu benutzen. Da aber die Trommeln der mir zur Verfügung stehenden Apparate nicht absolut genau gearbeitet waren, gab ein gewöhnlicher Schreibhebel, der den Niveaudifferenzen der Trommel nicht folgen konnte, zum Theil undeutliche Curven. Ich bediente mich deshalb eines ad hoc von Herrn Meyer erfundenen, sich automatisch einstellenden Hebels, den folgende Zeichnung veranschaulicht.

Fig. 2.



Die durchgesteckte Nadel ist frei beweglich und gestattet, allen Unebenheiten der berussten Trommel zu folgen.

Wenngleich ich, der bequemeren Ausdrucksweise wegen, auch in der nachfolgenden Beschreibung die schon eben gebrauchte Bezeichnung der isotonischen und isometrischen Curven beibehalten werde, so ist doch Nicolai durchaus Recht zu geben, wenn er (im Nagel'schen Handbuch) die Deutung ablehnt, dass mit Hülfe eines unter einem bestimmten Höhendrucke mit Flüssigkeit gefüllten Ballons, der in den Ventrikel eingeführt wird, eine isometrische Herzmuskelcurve gewonnen werden könne. Es wäre nämlich Voraussetzung dafür, dass wirklich eine isometrische Curve vom Ventrikel geschrieben wird, dass sich der gesammte Ventrikel gegen ein unüberwindbares Hinderniss, wie es durch die Incompressibilität seines flüssigen Inhaltes dargestellt wird, contrahirt. Nun ist aber die Herzhöhle kein so gleichmässig rund oder oval geschaffenes Organ, dass man es mit Hülfe des durch Flüssigkeit gefüllten Ballons absolut ausfüllen könnte. Es bleibt vielmehr wahrscheinlich an der Spitze immer ein noch geringfügiger unausgefüllter Raum bestehen. Nimmt man nun an, dass die Herzcontraction an der Spitze beginnt, so findet der Muskel hier kein unüberwindbares Hinderniss zu seiner Contraction, und bei der peristaltischen Fortpflanzung der Contractionswelle wird sich ein Theil der Flüssigkeit in den bisher unausgefüllten Raum verdrängen lassen, u. s. f.

Diese Feststellung vermindert nicht den Werth dieser Untersuchungsmethode der Curvenschreibung unter bestimmtem hohen Innendruck. Die ganze Langendorff'sche Methode stellt ja Bedingungen, welche mit denen des gewöhnlichen Lebens so wie so nicht in Einklang stehen. Bei Benutzung des sogenannten isometrischen Verfahrens erhalten wir eine Anschauung, mit welcher Kraft der linke Ventrikel ein ungewöhnlich grosses — jedenfalls viel grösseres als unter normalen Verhältnissen je vorkommendes — Hinderniss zu überwinden vermag. Ganz grob ausgedrückt kann man vielleicht sagen, dass man bei dem isometrischen Verfahren die etwas in Misskredit gekommene Reservekraft des Herzens misst, während das isotonische Verfahren uns über die Contractionsverhältnisse des unbelasteten Muskels Auskunft giebt.

Ich komme jetzt zu der Beschreibung der Versuche, welche beweisen, dass wir in der Ergotina styptica-Egger ein Herzmittel besitzen, das im Stande ist, in ganz analoger Weise eine Steigerung der Herzkraft zu bewirken, wie dies von der Digitalis bekannt ist. Ich habe auch mit gewöhnlichen käuflichen Ergotinpräparaten Controllversuche angestellt und gefunden, dass letztere Präparate keine so eindeutige Wirkung auf das Herz ausüben wie die Ergotina styptica. Es stellt dieses Präparat also eine besonders glückliche pharmakologische Combination dar. Die Erfahrungen, welche aus den Untersuchungen von Gottlieb und seinen Schülern über die Wirkungsweise der Digitalis gewonnen wurden, veranlassten mich, bei einem Theil der Versuche durch Hinzufügen von Coffein von vornherein die optimalen Bedingungen für eine gute Herzdurchblutung herzustellen. Es ist daher in den späteren Versuchen die gleiche Coffeinmenge dem normalen und dem Ergotinblut zugesetzt. In dem Folgenden werden nur eine Auswahl der Curven wiedergegeben, welche die hier in Rede stehende Wirkung auf das Deutlichste illustriren.

Curve 1 (Häkchenschreibung) illustrirt in deutlicher Weise die Steigerung der systolischen Energie durch Ergotinblut.

Curve 1.

(Normalblut.)

(Ergotinblut.)

Hundeherz bei gleicher Umlaufsgeschwindigkeit. Reihe 1 unmittelbar vor, Reihe 2 unmittelbar nach Einschaltung von Ergotina styptica-Blut, 12 Tropfen auf 300 Blut.

Wie lange unter günstigen Bedingungen diese Wirkung anhalten kann, illustrirt Curve 2.

Curve 2.

(Ergotinblut nach $1^1/_2$ Stunden.)

(Normalblut nach $1^1/_2$ Stunden.)

Isotonische Curve. Katzenherz. Häkchenschreibung. $^1/_2$ Stunde nach Einschaltung des Ergotin-Blutes hat das Herz noch die in der oberen Reihe ersichtliche Amplitude, während unmittelbar nach der Einschaltung von normalem Blut die Contractionen klein werden. Die unterste Linie Zeit in Fünftel Sekunden.

Die folgenden 3 Curven illustriren die schnelle Wirkung des Ergotins und zugleich die erhebliche Zunahme der Amplitude.

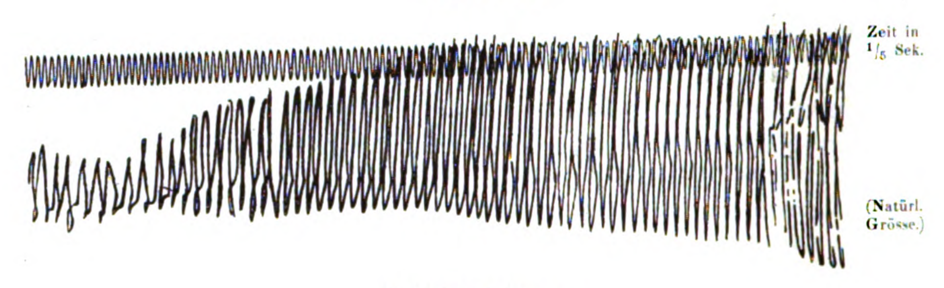
Curve 3a.



Zeit in $^1/_5$ Sek.

Katzenherz, Registrirballon, Meyer'scher Hebel. Anfängliche Schreibung.

Curve 3b.



Bei Umschaltung.

Curve 3c.

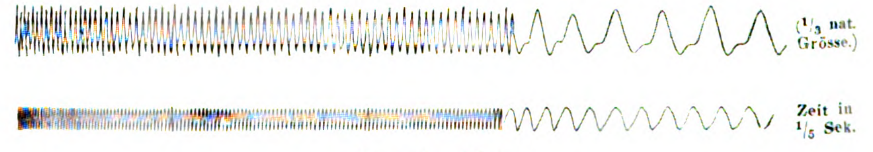


Zeit in $^1/_5$ Sek.

Dasselbe in schneller Rotation.

Nachdem das Herz $^3/_4$ Stunden theils mit normalem, theils mit Ergotinblut geschlagen hat, bewirkt das Ergotin noch immer in gleicher Weise die Anregung neuer kräftiger Contractionen.

Curve 4a.

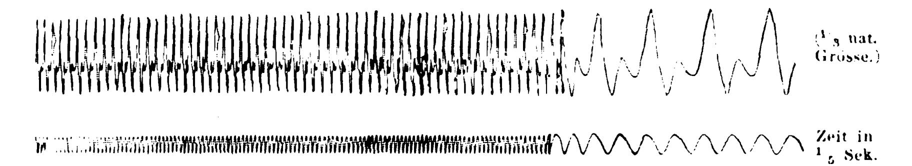


Normales Blut.





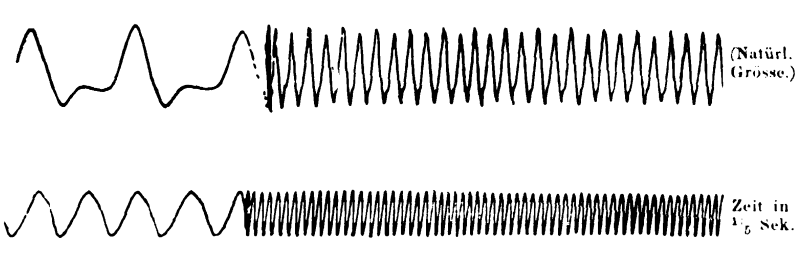
Curve 4b.



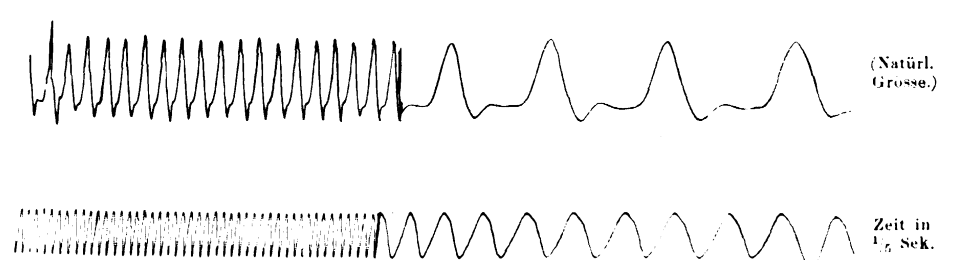
Unmittelbar nach Umschaltung. Langsame und schnelle Schreibung.

Um die Ergotinwirkung mit der Digitaliswirkung zu vergleichen, wurden weitere 10 Minuten später dem normalen Blut 10 Tropfen Digitalisdialysat auf 300 Blut zugesetzt, wie durch Curve 5a Ergotinblut und b) Digitalisblut illustrirt wird.

Curve 5a.

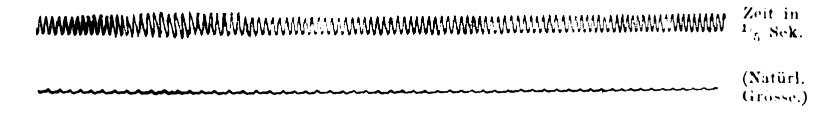


Curve 5b.

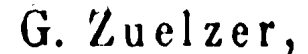


Die folgende isometrische Curve illustrirt, wie die Ergotina styptica ein noch gerade merkbar schlagendes Herz zur regelmässigen und kräftigen Contraction zu bringen vermag.

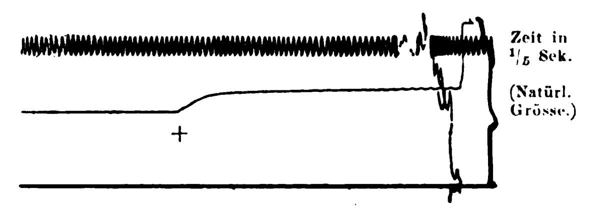
Curve 6a.



Herz einer graviden Katze, Innendruck 45 mm, Aussendruck 90 mm, Temperatur 39,5°, Schreibung mit dem modificirten Hering'schen Wellenschreiber, dessen Metallplatte durch eine festgespannte Gummimembran ersetzt ist. Zeit $1/5$ Sekunde. Normalblut mit 15 Tropfen 10 proc. Coff. natr. benz. auf 300 Blut, Ergotinblut: 12 Tropfen Ergotina styptica + 15 Tropfen Coffein auf 300 Blut.

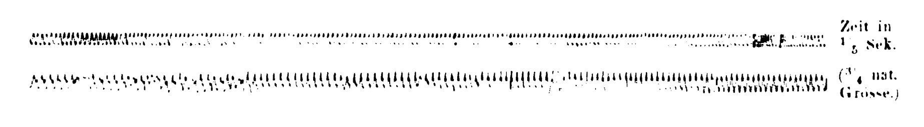


Curve 6b.



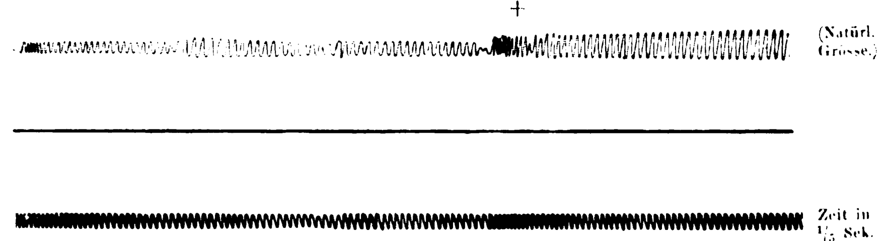
Von vorn herein schlechte Schreibung, weil schlechtes Schlagen des Herzens, das bald zu unmerklichen Contractionen übergeht. Bei + in b-Umschaltung in Ergotinblut, wodurch das Herz zu gleichmässigem kräftigem Schlagen — wenigstens für einige Zeit — angeregt wird (Fig. 6c).

Curve 6c.



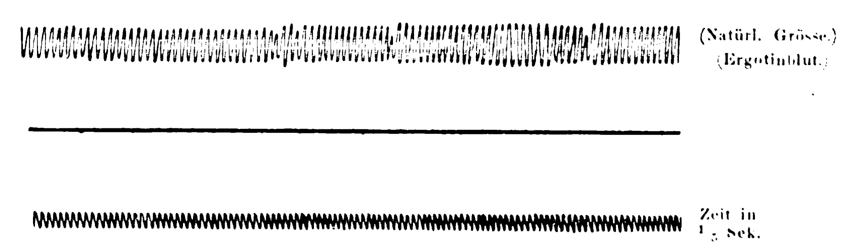
Das Ansteigen des Druckes unmittelbar nach der Umschaltung habe ich in dieser Weise nie wieder beobachtet. Das Herz blieb bald darauf in stark contrahirtem Zustande stehen, wie ich es ebenfalls sonst nie wieder beobachtet habe. Es ist möglich, dass es sich um eine specifische Wirkung des Ergotins auf das Herz einer graviden Katze handelt. Weitere Untersuchungen in dieser Hinsicht behalte ich mir vor.

Curve 7a.



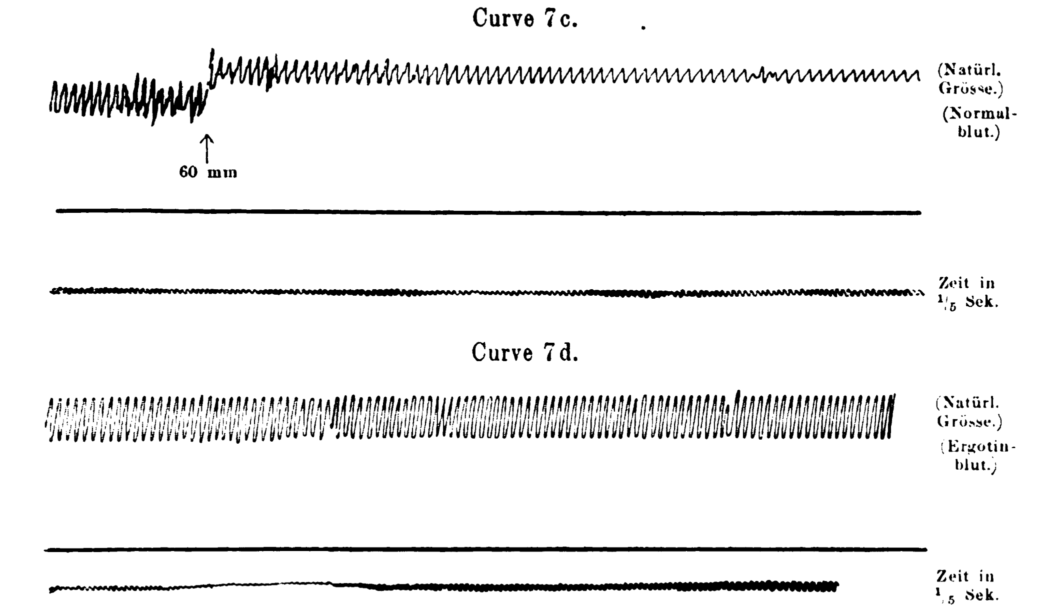
Isometrische Curve bei wechselndem Innendruck, Katzenherz, Normalblut mit 15 Tropfen 10 proc. Coffeinlösung auf 300 Blut. Innendruck des mit Wasser gefüllten Ballons anfangs 30 mm, Curve a und b, später 60 mm, Curve c und d. Aussendruck constant 100 mm. Unten Zeit in $^1/_5$ Sekunden. Curve 7a bei + Umschaltung in Ergotinblut.

Curve 7b.



Normales Blut.

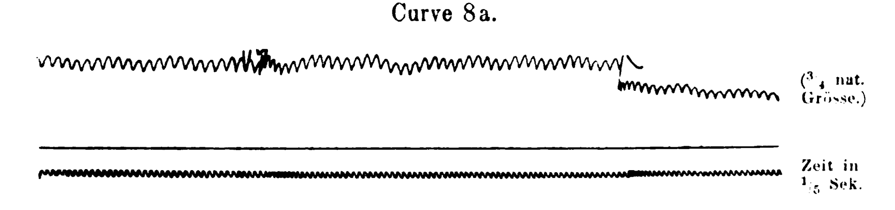




Zur Erklärung der sehr eindeutigen Curven sind nur wenige Worte nöthig. Es tritt in beiden Fällen eine sehr beträchtliche Vergrösserung der Amplituden (von 1,9 mm auf 4,5 mm, resp. von 2 mm auf 5,2 mm) bei dem niedrigen Innendruck und eine Erhöhung des mittleren Druckes ein, welch' letztere bei dem hohen Innendruck ausbleibt. Die Schlagfolge des Herzens ist beide Male nach Ergotin erhöht, wie dies auch für die Digitaliswirkung von Gottlieb für das überlebende Warmblüterherz festgestellt worden ist.

Diesen am überlebenden Herzen gewonnenen Curven seien noch einige Carotisdruckschreibungscurven angefügt, welche an lebenden Thieren gewonnen sind. Die Curven 8a und b illustriren sehr deutlich die in vielen Versuchen gewonnene Beobachtung.

Curve 8a.

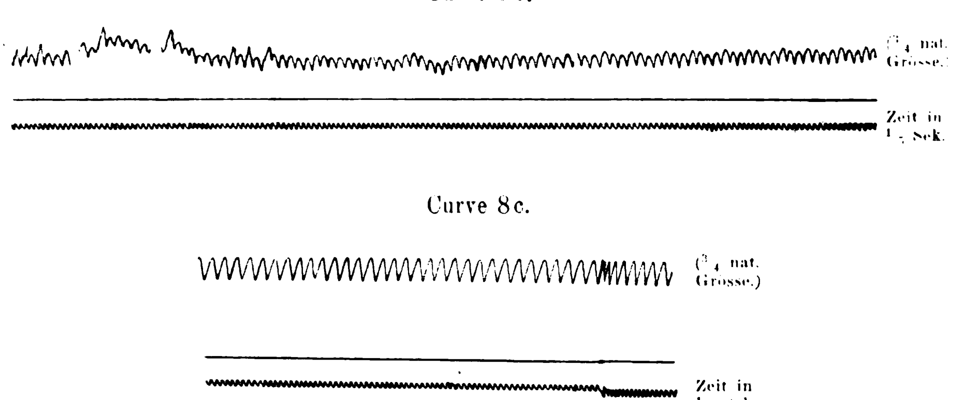


Einer mittelgrossen Katze wurden 10 ccm einer Lösung von 100 Tropfen Ergotin auf 50 ccm Kochsalzlösung intravenös injicirt. Es war dies, wie sich aus anderen Versuchen ergeben hat, das Optimum für die Katze. Es tritt während des Zulaufenlassens der Lösung eine deutliche Blutdrucksenkung ein, doch sehr schnell werden die Amplituden grösser und 3 Minuten nach der Zuführung ist die volle Wirkung: leichte Erhöhung des Blutdrucks, Verlangsamung der Herzaction von 12 Pulsen in $20^1/_5$ Sekunden auf $8^1/_4$ Pulse in derselben Zeit, sowie eine beträchtliche Zunahme der Amplitude von 2 auf 4 mm erkennbar.

Curve 8a Zulauf,
„ 8b unmittelbar nachher,
„ 8c 3 Minuten nachher.

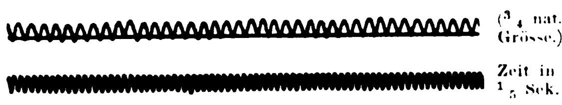


Curve 8b.



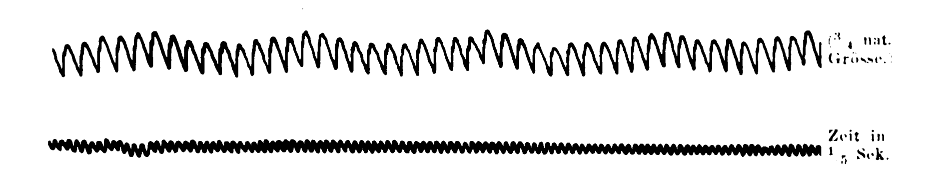
Es ist nicht leicht, dieses Optimum der Ergotinwirkung stets zu erhalten. Sehr häufig wurde zwar eine beträchtliche Zunahme der Amplitude, aber manchmal gleichzeitig ein nicht unbedeutendes Absinken des Blutdrucks unter der Ergotinwirkung beobachtet. Dies illustrirt beispielsweise folgende Curve 9a.

Curve 9a.



Kater, der schon Tage vorher zu gleichem Versuch verwendet worden war, mit einem anfänglich niederen Druck. Nachdem im Ganzen 6 ccm der Ergotinlösung zugeflossen waren, resultirte folgende Curve:

Curve 9b.



Dass die Blutdrucksenkung, die während des Zulaufens eintritt, nicht durch den intravenösen Einlauf der Flüssigkeit an sich bedingt ist, habe ich durch besondere Versuche festgestellt, indem ich einfache Kochsalzlösung bei gleichzeitiger Schreibung zulaufen liess. Dabei war, wenn der Flüssigkeitszulauf sich innerhalb mässiger Grenzen hielt, 10—20 ccm, eine merkliche Aenderung in der Pulsschreibung nicht zu beobachten. Es ist mir nicht gelungen, die Ursachen der Amplitudenvergrösserung mit gleichzeitiger Blutdrucksenkung bei ungeeigneter Dosierung des Ergotins aufzudecken. Wahrscheinlich handelt es sich um Alterationen auf vasomotorischem Gebiete. Ich habe versucht, durch gleichzeitige Bestimmung der Ausflussgeschwindigkeit



aus den Venen des Splanchnicusgebietes vor und nach der Einführung von Ergotin hier Klärung zu finden, glaube jedoch auf die Veröffentlichung dieser Curven verzichten zu können, da sie die Frage wohl nicht zu entscheiden geeignet sind. Es sei nur bemerkt, dass der Verlangsamung des Pulses, der Senkung des Blutdrucks und dem Höherwerden der Amplitude eine Verlangsamung des venösen Ausflusses parallel geht.

Wenn wir die Resultate der isotonischen und der sogenannten isometrischen Schreibung am ausgeschnittenen Hunde- oder Katzenherzen betrachten, sowie diejenigen, welche bei geeigneter Dosierung am lebenden Thiere gewonnen sind, so geht zweifellos daraus hervor, dass die Ergotina styptica-Egger in ausgesprochener Weise die Herzarbeit steigert und in denjenigen Fällen, in denen das Herz bereits zu versagen droht, den Herzmuskel zu neuer Thätigkeit anzuregen im Stande ist. Auch der regularisirende Einfluss auf die unregelmässige Herzthätigkeit ist aus einigen Curven deutlich ersichtlich. Als Beispiel mögen Curven 3a und 3b dienen, wo vor der Einführung des Ergotinblutes ein ausgesprochener Pulsus alternans bestand, während fast sofort mit der Umschaltung die Pulscurve absolut regelmässig wird. Auch bei anderen Unregelmässigkeiten war der gleiche regularisirende Einfluss häufig zu erkennen. Es ist aus dem Vergleich der Curven am überlebenden Herzen und der am lebenden Thier gewonnenen Curven ersichtlich, dass ebenso wie bei der Digitalis beim herausgeschnittenen Herzen die Verbesserung der Herzarbeit mit einer Pulsbeschleunigung einhergeht, während die am lebenden Thier beobachtete Verbesserung von einer Pulsverlangsamung, die also central verursacht sein muss, begleitet ist.

Auf die klinisch-therapeutischen Seite der Ergotinwirkung soll an anderer Stelle näher eingegangen werden. Hier sei nur kurz mitgetheilt, dass ich über eine Reihe von Beobachtungen verfüge, die die Wirkung der Ergotina styptica als durchaus gleichwerthig der Digitaliswirkung erkennen lassen. Ja, in einigen Fällen, in denen die Digitaliswirkung versagte, liess sich mit der Ergotina styptica, intramusculär injicirt, noch eine prompte Wirkung erzielen. Beweisend war in dieser Beziehung ein Fall von Lysolvergiftung bei einer jungen Frau; ungefähr 24 Stunden nach der Vergiftung war die Patientin immer noch nicht zum Bewusstsein wiedergekehrt und die Herzaction wurde merklich schwächer, sodass der Puls bald kaum noch fühlbar war. Es wurde zunächst eine intravenöse Injection von 2 ccm Digalen vorgenommen, ohne dass nach 1 Stunde ein nennenswerther Erfolg zu constatiren war. Darauf wurden im Verlaufe einer halben Stunde 3 ccm Ergotina styptica intramusculär injicirt mit dem eclatanten Erfolge, dass der Puls in kurzer Zeit kräftig wurde; der Kranken kehrte innerhalb einiger Stunden das Bewusstsein zurück. Nach den Erfahrungen, die ich später noch mit diesem Präparat gewonnen habe, erscheint gerade die Combination von Digitalis und Ergotin in verzweifelten Fällen von ausgezeichneter Wirksamkeit. Eine Reihe von Beobachtungen wurden von Herrn Dr. Brugsch auf der 2. medi-



cinischen Klinik an Herzkranken gemacht, welche zeigten, dass in der That auch die Wirkung der per os applicirten Ergotina styptica eine der Digitalis ähnliche ist (Zunahme der Diurese, Besserwerden des Herzens, u. s. w.). Bei einigen ambulant behandelten Fällen von chronischer Herzmuskelinsufficienz fand ich Steigerung des systolischen Druckes und des Pulsdruckes. Die bisher gemachten Erfahrungen sind noch zu klein, um in extenso veröffentlicht zu werden, auch konnte damit die optimale Dosis auch noch nicht festgestellt werden — es wurden im allgemeinen 3 mal täglich 20—25 Tropfen verabreicht — so dass in klinischer Hinsicht die kurzen allgemeinen Angaben vorläufig genügen mögen.

XXIV.

Ueber Versuche einer specifischen Fermenttherapie des Diabetes.

Vorläufige Mittheilung.

Von

G. Zuelzer.

In einer früheren Mittheilung habe ich zu zeigen versucht, dass zwischen den Producten der inneren Pankreas- und der Nebennierensecretion gewisse nahe, antagonistische Beziehungen bestehen, u. a. dass es möglich ist, durch Injection eines bestimmten Pankreasextractes den Adrenalindiabetes zu unterdrücken. Seither ist es mir gelungen, die Wirksamkeit dieses Pankreasextractes so zu erhöhen, dass $^1/_{20}$—$^1/_{50}$ der früher nothwendigen Menge, nämlich 0,2—0,5 g intravenös injicirt, bereits genügen, jene Suppression der Adrenalin-Glykosurie zu erzielen. Zur Herstellung des Pankreaspräparates wird die Bauchspeicheldrüse vom lebenden Thiere, welches auf der Höhe der Verdauung befindlich ist, entnommen, nachdem die Drüse 1—1$^1/_2$ Stunden gestaut wurde. Die weitere Bereitung des Präparates geschieht durch Enteiweissung, die ich bisher auf verschiedene Weise vorgenommen habe, ohne dass jedoch das Ziel, vollkommen verlustlos ein eiweissfreies Präparat zu gewinnen, erreicht wäre. Mit der Herstellung aber eines wirksamen Pankreaspräparates schien auch der Versuch gerechtfertigt, den Pankreasdiabetes, sowohl den experimentellen beim Hunde, wie auch den genuinen menschlichen Diabetes durch das gleiche Präparat zu beeinflussen. Theoretisch war dazu die Grundlage durch die Hormonlehre Starlings[2]) — er versteht unter Hormonen die Producte der inneren Secretion der verschiedenen Organe — bereits geschaffen; auch hatte dieser Forscher auf Grund seiner übrigen Versuche, auf die hier nur hingewiesen werden soll, es bereits als wahrscheinlich bezeichnet, dass es gelingen werde, durch intravenöse Injection geeigneter Pankreasextracte die Zuckerausscheidung beim menschlichen Diabetiker günstig zu beeinflussen.

Pflüger hat jüngst ausgesprochen, dass er nicht eher an die innere Secretion des Pankreas glauben werde, bis der Nachweis erbracht sei,

1) Congress für Innere Med. 1907.

2) Centralblatt für die Physiologie und Pathologie des Stoffwechsels. 1906.



dass es gelingt, durch Einverleibung des Productes der inneren Secretion der Bauchspeicheldrüse den Pankreasdiabetes beim pankreaslosen Hunde in unzweifelhafter Weise zu beeinflussen. Ich habe bisher in 2 Fällen diese Forderungen zu erfüllen versucht. Der erste Versuch liegt bereits 2 Jahre zurück. Ich hatte damals noch kein absolut steriles Präparat und machte die Injection subcutan. Die Ausscheidungsverhältnisse sind jedoch so eklatant unter dem Einfluss der Injection geändert, dass auch dieser Versuch eine gewisse Beweiskraft besitzt. Ein männlicher 8 kg schwerer Hund wurde am 14. 12. 05 operiert (Totalexstirpation des Pankreas). Er erhielt vom 16. an täglich 300 g Fleisch und 100 g Oel, die er regelmässig verzehrte. Die Zuckerausscheidungen sind folgende:

	Menge	Zucker	
16. 12. früh	120 ccm	6,0 pCt.	= 7,2 g
nachm.	68 „	8,4 „	= 5,6 g
abends	38 „	6,4 „	= 2,2 g
			= 15,0 g
17. 12. früh	370 ccm	5,0 pCt.	= 18,5 g
abends	125 „	7,9 „	= 9,8 g
			= 28,3 g
18. 12. früh	80 ccm	7,8 pCt.	= 6,2 g
mittags	60 „	4,5 „	= 2,7 g
			= 8,9 g
Um 1 und um 6 Uhr Injection von je 5 g Präparat in's Hinterbein:			
abends	60 ccm	4,5 pCt.	= 2,7 g
19. 12. früh	500 „	1,1 „	= 5,5 g
			= 8,2 g
mittags	15 „	2,2 „	

Um $^{1}/_{2}6$ Uhr starb der Hund in Folge eines plötzlichen Austritts der Därme aus der Bauchnaht und einer damit verbundenen schweren Blutung. Die Section ergab keine peritonitischen Veränderungen: der Darm vollkommen weiss und nur wenige punktförmige abgekapselte Eiterherde.

Uebersieht man diesen Versuch, so fällt in's Auge, dass bei einem Pankreashunde in voller Fresslust, bei dem die Zuckerausscheidungen am 4. und 5. Tage noch im Steigen begriffen sind und der an diesem Tage 15,0 resp. 28,3 g Zucker ausscheidet, unmittelbar nach der Einspritzung die Zuckerausscheidung in ganz eklatanter Weise sinkt. In der Morgenportion nach der Einspritzung beträgt trotz der Harnfluth (500 ccm) die Zuckermenge nur 1 pCt., während die entsprechende Harnfluth 24—36 Stunden vorher einen Zuckergehalt von 5—8 pCt. aufwies. Der plötzliche Tod kann mit der nachlassenden Zuckerausscheidung nichts zu thun haben, da er ein zufälliges Ereigniss darstellt, und die Section ein vollkommen normales Verhalten der Bauchorgane erwies. Die Harnfluth von 500 ccm ist der beste Beweis dafür, dass sich der Hund in relativem Wohlsein befand, und dass die verminderte Zuckerausscheidung auf die Einwirkung des Präparates zu setzen ist.

Es war nicht zu erwarten, dass bei dem ersten Versuch die Zucker-

ausscheidung auf Null herabgehen würde, da ich absolut keinen Maassstab dafür hatte, welche Mengen Pankreas dafür nöthig sein würden, um den Ausfall des Pankreas zu decken. Ja, es erscheint überhaupt nicht wahrscheinlich, dass man beim pankreasexstirpirten Hunde durch ein- oder zweimalige Injection eine vollkommene Zuckerfreiheit wird erzielen können, denn wenn man sich beispielsweise den Vorgang der Zuckerbildung in dem von mir angegebenen Sinne vorstellt, so muss man annehmen, dass dauernd der in den Körperkreislauf gelangende Nebennierensaft die zuckermobilisirende Wirkung auf die Leber ausübt, während das künstlich beigebrachte Pankreaspräparat doch eben nur so lange wirken kann als es vorhanden ist.

Der zweite Versuch ist an einem von Herrn Dr. Mohr mir liebenswürdigst zur Verfügung gestellten Pankreashunde, welcher bereits längere Zeit im exacten Stoffwechselversuch war, ausgeführt worden.

Der 22 Pfund schwere Hund schied bei reiner Fleischnahrung (400 g Fleisch täglich) aus:

Datum	Zucker	Bemerkung
am 18. 8.	31,5 g	
19. 8.	26,0 „	
20. 8.	28,5 „	
21. 8.	30,0 „	
22. 8.	22,3 „	durchschnittlich also 28,6 g Zucker pro die.
am 23. 8.	24,0 g	täglich wurden 5 ccm = 1 g Pankreasextrakt intravenös injicirt.
24. 8.	17,0 „	
25. 8.	21,0 „	
26. 8.	14,0 „	= pro Tag 19 g durchschnittlich.
am 27. 8.	19,0 g	Nachperiode.
28. 8.	23,0 „	
29. 8.	26,0 „	
30. 8. unvollständig.		

Ersichtlich steigt also die Zuckerausscheidung wieder auf die alte Höhe an. Der Versuch beweist, dass die intravenöse Einspritzung einen entschiedenen Einfluss auf die Zuckerausscheidung hatte, denn bei ganz gleicher Ernährung sinkt die Ausscheidung um ca. $^1/_3$, um nachher wieder zur alten Höhe anzusteigen, woraus also zu schliessen ist, dass der allgemeine Zustand des Hundes ein unveränderter war. Dass der Einfluss so gering war, lässt sich aus der geringen einverleibten Dosis erklären. Ich hatte damals nicht mehr wirksames Präparat zur Verfügung und werde diese Hundeversuche in entsprechender Modification wiederholen.

Da ich Gelegenheit hatte, bei einem komatösen und zweifellos moribunden Menschen die Unschädlichkeit des Präparates am Menschen zu probiren, und ich an diesem Falle bereits eine gewisse Wirksamkeit in Bezug auf den diabetischen Process feststellen konnte, traten bei meinen Untersuchungen naturgemäss die Thierexperimente in den Hintergrund, ohne dass ich die theoretische Bedeutung dieser Thierversuche verkennen möchte.

Ich habe die verschiedenen Untersuchungen in den verschiedensten Krankenhäusern und Kliniken vornehmen müssen, weil geeignetes



diabetisches Krankenmaterial in den einzelnen Krankenanstalten ein so äusserst rares war, dass ich nirgends mehr als 1 oder höchstens 2 geeignete Kranke fand.

Der erste Patient (Privatklinik Professor Sultan) war ein 50jähriger Diabetiker, bei dem vor 3 Jahren der Diabetes zufällig entdeckt worden war. Er litt an einer diabetischen Gangrän der linken Zehe mit strangförmiger Verbreiterung des gangranösen Processes nach dem Unterschenkel. Bei strenger Diät schied er 6 pCt. Zucker aus. Der Urin enthielt Aceton und Acetessigsäure. Am 10. 6. wurde die Amputation des Unterschenkels im oberen Drittel nothwendig. Die Zuckerausscheidung sank auf 3,6 pCt., doch trat Herzschwäche ein, leichter Icterus und vollkommenes Darniederliegen des Appetits. Am 17. 6. wurde gemischte Kost gegeben, am 21. 6. war eine leichte Besserung der Herzthätigkeit zu constatiren. Die Zuckerausscheidung betrug 4,3 pCt., Aceton und Acetessigsäure +, Patient ziemlich benommen. An diesem Tage wurde die Injection vorgenommen. Es gelang nicht mehr, eine intravenöse Injection trotz versuchter Stauung zu bewerkstelligen, da die Circulation derart darniederlag, dass noch einige Minuten nach Abnahme der Stauungsbinde die Hand und der Unterarm vollkommen kalt und livid blieben. Die Injection wurde deshalb subcutan vorgenommen. Es wurden 3 g Pankreas in 8 ccm gelöst injicirt. Am nächsten Tage nochmalige Injection von 5 g in 10 ccm Wasser gelöst. Das Auffangen des Urins konnte aus äusseren Gründen nicht durchgeführt werden, da Patient unter sich liess. Der allgemeine Eindruck war der, dass der schon moribunde Patient sich entschieden erholte, dass vor Allem der Appetit besser wurde, und dass die Benommenheit entschieden nachliess. Am 29. 6. schied Patient bei reichlichem Milchgenuss 6,4 pCt. Zucker aus, Aceton und Acetessigsäure +. Leider stand kein weiteres Präparat zur Verfügung. Patient starb am 2. 7., nachdem am 30. 6. erneut schweres Coma eingesetzt hatte.

Diese Krankengeschichte ist nur mitgetheilt, um die Unschädlichkeit des Präparates und die Wahrscheinlichkeit einer günstigen Beeinflussung zu documentiren.

Der nächste Patient (Klinik von Geheimrath Kraus) war der 27jährige Otto G., bei dem seit dem Februar des Jahres der Diabetes festgestellt war. Der Patient litt an starker rechtsseitiger Phthisis pulmonum. Hereditäre Belastung bezüglich des Diabetes lag nicht vor. Bei seiner Aufnahme in die Klinik am 27. 5. betrug die Zuckerausscheidung 6 pCt. bei 4080 Urinmenge, Aceton und Acetessigsäure +. Es wurde eine langsame Entziehung der Kohlehydrate vorgenommen. Am 30. 5.: Urinmenge 4200, Zucker 4,5 pCt., Aceton und Acetessigsäure + bei 100 g Kohlehydraten. Vom 7. 6. an war die Ernährung kohlehydratefrei. Einige Zahlen mögen die weiteren Ausscheidungsverhältnisse illustriren.

	Menge	Zucker	Aceton	Acetessigsäure
7. 6.	2600	2,1 pCt.	+	+
8. 6.	2600	3,1 „	+	+
12. 6.	2000	2,3 „	+	+



	Menge	Zucker	Aceton	Acetessigsäure
21. 6.	2000	4,0 pCt.	+	+
22. 6.	2100	2,0 „	+	+
23. 6.	1800	2,4 „	+	+
24. 6.	1900	2,1 „	+	+
25. 6.	1750	2,0 „	+	+
26. 6.	wurde die erste Injection und zwar versuchsweise zuerst 1 ccm intravenös vorgenommen.			
	2000	2,0 pCt.	+	+
27. 6.	2100	2,0 „	+	+
28. 6.	1400	1,3 „	+	+
29. 6.	1400	1,4 „	+	+
30. 6.	1800	2,0 „	+	+
1. 7.	wurden 9 ccm = ca. 2 g der Pankreassubstanz injicirt.			
	1700	1,8 pCt.	—	—
2. 7.	1600	0,9 „	—	—
3. 7.	1800	Spuren	—	—
4. 7.	1400	1,6 pCt.	+	+
5. 7.	2400	2,5 „	+	+
6. 7.	2200	3,2 „	+	+
7. 7.	3000	4,6 „	+	+

Aus der Krankengeschichte ist noch zu erwähnen, dass Patient häufig Fieber bis zu 38° hatte, und dass in Folge der Einspritzung keine besondere Fiebererhöhung zu verzeichnen war. Das Resultat erscheint ziemlich eindeutig. In der kohlehydratfreien Periode betrug die Zuckerausscheidung durchschnittlich 40 g pro Tag, an manchen Tagen bedeutend mehr. Schon die Probeinjection von 1 ccm zeigt einen deutlichen, am 2. Tage einsetzenden Einfluss, indem die Zuckerausscheidung auf 18 bis 20 g herabfällt. Es sei hier gleich hervorgehoben, was sich in allen späteren Versuchen wiederholen wird, dass die Wirkung des Präparates in der Regel erst am nächsten oder nächstnächsten Tage nach der Einspritzung bemerkbar wird. Noch eclatanter ist die Wirkung der Hauptinjection. Sofort verschwindet die Acetessigsäureausscheidung, die bisher während der ganzen langen Dauer der Beobachtung niemals verschwunden war. Am 2. Tage geht die Zuckerausscheidung auf 14,4 g, am 3. Tage nach der Einspritzung auf Spuren zurück, eine Erscheinung, welche ebenfalls bei diesem zweifellos mit schwerem Diabetes behafteten Kranken niemals beobachtet worden war. Dabei ist zu bemerken, dass in dem subjectiven Befinden des Kranken keinerlei Aenderung eingetreten war und dass er nach wie vor die gleiche Nahrung zu sich genommen hat. Am 4. 7. Wiederansteigen der Zuckerausscheidung und Wiederauftreten von Aceton und Acetessigsäure, am 6. hat die Zuckerausscheidung wieder die alte Höhe erreicht. Bei dem Kranken wurde in einer späteren Periode noch einmal eine Einspritzung gemacht, die ohne Erfolg war, weil, wie sich inzwischen herausgestellt hat, das damals angewandte Präparat unwirksam war. Da ich die Ursache, aus welchen manche Pankreaspräparate sich als unwirksam erweisen, noch nicht kenne, will ich hier nur diejenigen Krankengeschichten anführen, in denen sich das Präparat als wirksam erwiesen hat. Die Verhältnisse

liegen jedenfalls nicht so, dass bei ein und demselben Individuum das Pankreaspräparat nur einmal wirksam sein kann, wie die Krankengeschichte des 6 jährigen Knaben K. M. beweisen wird. Es ist also in diesem Falle zum ersten Male gelungen, durch Einführung eines Pankreaspräparates die Zuckerausscheidung und die Ausscheidung von Aceton und Acetessigsäure vollkommen, ohne irgend welche gleichzeitigen diätetischen Maassnahmen zu unterdrücken.

Der nächste Fall betrifft den schon erwähnten 6 jährigen Knaben K. M. aus der Klinik von Geheimrath Senator. Aus der Anamnese ist hervorzuheben, dass die Eltern und Geschwister gesund sind, Heredität nicht nachweisbar ist und dass die Zuckerkrankheit etwa um Pfingsten dieses Jahres entdeckt worden ist. Es handelt sich um ein schwächliches schmächtiges Kind von reducirtem Ernährungszustande. Der Knabe wiegt 13 kg, er macht den Eindruck eines Schwerkranken, Gesichtszüge sind müde, der Panniculus adiposus sehr spärlich, Lungen, Herz und Abdomen sowie das Nervensystem ohne Besonderheiten. Der Urin ist hellgelb, reagirt sauer und enthält Spuren Eiweiss, Zucker, Aceton und Acetessigsäure; im Sediment granulirte Cylinder, harnsaures Natron und Epithelien. Die Urinmenge schwankte zwischen 1500 und 3000 ccm und enthielt in den ersten 8 Tagen 4—4,8 pCt. Zucker, reichlich Aceton und Acetessigsäure. Am 14. 7. wurden dem Jungen 5 ccm Pankreaslösung = 1 g Pankreasextract in die Cubitalvene eingespritzt. Am Tage vorher war die Urinmenge leider nicht mehr feststellbar, der Procentgehalt betrug 4,4.

	Menge	Zucker	Aceton	Acetessigsäure
14. 7.	2250	4,4 pCt.	+	+
15. 7.	1600	2,8 „	+	—
16. 7.	2150	2,6 „	ganz schwach	—
17. 7.	2350	2,6 „	—	—
18. 7.	3600	3,6 „	+	+
19. 7.	2940	5,0 „	+	+
20. 7.	2220	4,4 „	+	+

Dazu ist zu bemerken, dass am 14. 7. unmittelbar nach der Einspritzung die Temperatur, die sonst immer normal gewesen war, auf 38,4 ° stieg, und dass unmittelbar nach der Injection häufiges Erbrechen auftrat. Die Nahrungsaufnahme, die schon an und für sich nicht sehr reichlich gewesen war (gemischte Kost), blieb noch am nächsten Tage verschlechtert. Am 16. 7. jedoch ist das Allgemeinbefinden gegen früher als entschieden gebessert zu bezeichnen. Der Knabe machte einen viel munteren Eindruck als seit seiner Aufnahme und spielt tagsüber lebhaft. Als objectives Zeichen des Besserbefindens sei die Gewichtszunahme am 22. 7. von 13 kg auf 13,4 kg bemerkt. Im Uebrigen ist auch in diesem Falle der Einfluss der Einspritzung eindeutig. Die Zuckerausscheidung ist zwar in diesem Falle nur unbedeutend zurückgegangen, aber Aceton und Acetessigsäure sind glatt aus dem Urin verschwunden. Wenn dem geringen Zurückgehen der Zuckerausscheidung keine Bedeutung zuzumessen ist, schon wegen der geringfügigeren Nahrungsaufnahme, so gilt dies nicht für die Beeinflussung der Acidosis. Nach



allen klinischen Erfahrungen bezüglich dieser Complication des Diabetes kann das Verschwinden der Acidosis in diesem, wie im vorhergehenden Falle nur als eine specifische Wirkung des Pankreaspräparates aufgefasst werden. Am 1. 8. wird die Einspritzung wiederholt. Auch diesmal wird nur eine geringe Menge 3,5 ccm, etwa 1 g trockenen Pankreasextract entsprechend injicirt. Im Anschluss daran trat eine Temperaturerhöhung bis 39,2 ° auf, doch erschwert die gleichzeitig entdeckte Mittelohrentzündung die Deutung, ob es sich um eine reine Fermentwirkung oder um eine combinirte Fiebererscheinung handelt. Die Urinausscheidung verhielt sich wie folgt:

	Menge	Zucker	Aceton	Acetessigsäure
29. 7.	2160	3,4 pCt.	+	+
30. 7.	2670	3,2 „	+	+
31. 7.	1890	3,8 „	+	+
1. 8.	1310	— „	+	+
2. 8.	2850	2,2 „	schwach	schwach
3. 8.	2050	1,8 „	ganz gering	ganz gering
4. 8.	1850	2,4 „	+	+
5. 8.	2100	2,2 „	+	+

Auch diesmal ist zwar eine geringfügige Verminderung der Zuckerausscheidung zu constatiren. Jedoch das Wesentliche erscheint auch hier wieder, dass die Acidosis, die vorher wieder ganz erhebliche Grade erreicht hatte — die Acetessigsäureausscheidung ist in der Krankengeschichte öfters mit + + bezeichnet — wieder, wenn auch nicht vollkommen, so doch bis auf Spuren verschwindet. Leider wurde das Kind bald nachher aus dem Krankenhause herausgenommen. Der allgemein klinische Eindruck war der, dass bei diesem hoffnungslos kranken Kinde, dem bei seiner Aufnahme bereits der baldigste Exitus prognosticirt war, dass das Kind sich ganz entschieden nach den Einspritzungen erholt hatte. Es ist möglich, dass bessere Resultate erzielt worden wären, wenn von dem wirksamen Präparat häufigere und auch vielleicht jedesmal kleinere Einspritzungen gemacht worden wären.

Ebenfalls aus der Klinik von Geheimrath Senator wurde an dem 65jährigen Heinrich M. der Einfluss des Präparates versucht.

Patient litt seit 26 Jahren an Diabetes. Seit etwa 5 Jahren ist angeblich der Zuckergehalt nicht mehr unter 3 pCt. gefallen. Seit ungefähr 1 Jahr beträgt die tägliche Zuckerausscheidung durchschnittlich 5 pCt. Die inneren Organe sind, abgesehen von der Arteriosklerose, ohne Besonderheiten. Ueber die Ausscheidungsverhältnisse orientirt folgende Tabelle:

	Menge	Zucker	Aceton	Acetessigsäure
9. 7.	1500	6,6 pCt.	—	—
13. 7.	2000	5,5 „	—	—
14. 7.	1500	5,5 „	—	—
Injection von 10 ccm = 2 g intravenös.				
15. 7.	1000	Spuren		
16. 7.	1600	1,0 pCt.		
17. 7.	3000	1,0 „		
18. 7.	2000	1,2 „		
19. 7.	1720	1,6 „		



	Menge	Zucker	Aceton	Acetessigsäure
20. 7.	1580	2,8 pCt.		
21. 7.	1680	2,2 „		
22. 7.	2120	3,0 „		
27. 7.	1620	4,4 „		
28. 7.	3160	4,8 „		
29. 7.	2611	3,8 „ Gemüsetag		
30. 7.	2800	3,4 „		

Die Einspritzung war in diesem Falle von einem heftigen Schüttelfrost, von einer Temperatursteigerung von 35,9 ° C. auf 39,0 ° C. begleitet. Im zweifellosen Anschluss an die Injection traten in dem übrigens vollkommen zahnlosen Munde ziemlich starke Entzündungserscheinungen auf, welche über 8 Tage bestehen blieben. Der Kranke musste in Folge dessen seine ganze Nahrung in breiiger Form zu sich nehmen. Der Einfluss der Injection auf die Zuckerausscheidung ist zweifellos. Dass das Heruntergehen auf Spuren und später 1 pCt. nicht nur durch die geringe Nahrungsaufnahme am Tage der Injection zurückzuführen, ist durch den Gemüsetag am 28. 7. ziemlich wahrscheinlich gemacht, denn nachdem an den Tagen vorher die Zuckerausscheidung ihre alte Höhe wieder erreicht hatte, bewirkte der Gemüsetag nur eine sehr geringe Senkung des Zuckerausscheidungsniveaus. Der Einfluss des Pankreaspräparates lässt sich bis etwa zum 26. 7. verfolgen, erst dann beginnt die Zuckerausscheidung wieder ihre alte Höhe zu erreichen. Die anamnestische Angabe, dass Patient seit Jahren bei allen möglichen diätetischen Behandlungskuren niemals zuckerfrei geworden, und dass seine Ausscheidung überhaupt nicht unter 3 pCt. gesunken sei, erscheint in diesem Falle glaubwürdig, weil der Patient ein alter Diener Traube's ist, an dem viel herumexperimentirt worden ist und bei dem das nöthige Verständniss für seine Krankheit vorausgesetzt werden kann.

Noch einwandsfreier erscheint der Fall Kreitner, welcher im Jüdischen Krankenhause (Professor Lazarus) seit Monaten in exactester Weise beobachtet worden war. Patient ist hereditär bezüglich seines Diabetes belastet, seine Mutter und eine Schwester sind an der Zuckerkrankheit gestorben. Der 35jährige Patient wurde vor ca. 4 Jahren diabetisch, seit $1^1/_2$ Jahren soll der Zuckergehalt dauernd ca. $6-6^1/_2$ pCt. betragen haben. Der Status bietet keine Besonderheiten. Die Zuckerausscheidung verhielt sich bei der gleichen Kost (etwa 90—120 g Grahambrot, sonst kohlehydratfrei) folgendermaassen:

	Zuckermenge		Zuckermenge
29. 6.	50,7 g	5. 7.	59,4 g
30. 6.	47,5 g	6. 7.	32,6 g
1. 7.	91,0 g	7. 7.	48,1 g
2. 7.	40,0 g	8. 7.	37,8 g
3. 7.	64,0 g	9. 7.	44,0 g
4. 7.	68,0 g	10. 7.	46,0 g

Ungefähr die gleichen Ausscheidungsverhältnisse hatten während der ganzen Aufnahmezeit bestanden. Als einmalige niedrigste Menge ist seit dem 15. 5. 13,3 g Zucker verzeichnet; Aceton und Acetessigsäure ist nie beobachtet worden.



Am 10. 7. wurden dem Kranken intravenös 10 ccm des Pankreaspräparates injicirt, doch ist am 10. und 11. 7. das Grahambrot versehentlich fortgelassen, sodass die Ausscheidungsverhältnisse in der nächsten Periode auf nicht bestimmbare Einflüsse zurückzuführen sind. Vom 13. 7. an bis zum Ende der Beobachtung isst der Kranke regelmässig ca. 100 g Grahambrot. Die Ausscheidungsverhältnisse illustrirt folgende Tabelle:

	Zucker		Behandlung		Zucker		Behandlung
	pCt.	g			pCt.	g	
6. 7.	2,8	48,1		25. 7.	1,1	20,6	
7. 7.	2,7	37,8		26. 7.	1,7	28,5	
9. 7.	2,5	46,0		27. 7.	0,9	20,8	
10. 7.	2,0	25,2		28. 7.	0,9	22,3	
11. 7.	1,3	18,7	intravenöse Inject.	29. 7.	1,3	24,4	
12. 7.	0,7	11,2		30. 7.	0,7	7,2	intravenöse Inject. von 10 g
13. 7.	2,0	31,2					
14. 7.	1,5	18,0		31. 7.	0,1	1,3	90 g Brod
15. 7.	1,4	17,9		1. 8.	0,1	2,0	120 g Brod
16. 7.	1,4	17,3		2. 8.	—	—	90 g Brod
17. 7.	1,5	24,0		3. 8.	—	—	90 g Brod
18. 7.	2,2	36,9		4. 8.	—	—	120 g Brod
19. 7.	1,5	30,0		5. 8.	—	—	120 g Brod
20. 7.	2,9	49,8		6. 8.	1,3	4,9	
21. 7.	1,4	17,9		8. 8.	2,0	18,9	
22. 7.	1,3	27,0		16. 8.	4,3		
23. 7.	0,8	16,9		26. 8.	4,2		
24. 7.	1,0	18,4					

Am 30. 7. wurden 10 ccm Pankreaspräparat intravenös injicirt. Die Temperatur stieg von 36,4 auf 39,3 ° und blieb auch am nächsten Tage auf dieser Höhe. Am 1. 8. besteht noch 38 °, dann sinkt die Temperatur zur Norm ab. Trotz der erhöhten Temperatur hat der Kranke, ausser am Tage der Einspritzung selbst, regelmässig seine bisherige Nahrung incl. des Grahambrodes zu sich genommen. Die Zuckerausscheidung sinkt, wie es in den ersten Fällen beobachtet wurde, allmählich herab. Erst am dritten Tage hat die Zuckerausscheidung Null erreicht, die dann 4 Tage lang bestehen bleibt, um allmählich wieder zur alten Höhe anzusteigen. Gerade der Umstand, dass die Zuckerausscheidung nicht am Tage der Einspritzung selbst, wo der Kranke naturgemäss in Folge des mit Schüttelfrost verbundenen hohen Fiebers wenig genossen hat, Null erreicht, sondern erst 3 Tage später, spricht dafür, dass es sich hier nicht um ein einfaches Verschwinden des Zuckers in Folge eines Hungertages handelt, sondern dass das Ferment allmählich, wie in den vorhergehenden Fällen, seine Wirksamkeit entfaltet. Zur klinischen Beurtheilung der Einspritzung ist nachzutragen, dass auch in diesem Falle wie bei M. zahlreiche kleine stecknadelgrosse Bläschen in der Mundhöhle, speciell am harten Gaumen, aufgetreten sind; die Stomatitis ist nach 4 Tagen vollkommen abgeheilt.

Der letzte Fall endlich betrifft einen 65 jährigen Kranken (Rixdorfer Krankenhaus, Professor Sultan), bei dem eine Gangrän des rechten

Fusses aufgetreten war. Ueber die Zuckerausscheidung stehen mir folgende Notizen zur Verfügung:

Am 20. 7. bei 60 g Kohlehydraten 1500 Urin mit 6 pCt. Zucker.

Vom 23.—30. 7. kohlehydratfreie Diät, täglich durchschnittlich 2000 Urin mit 4 pCt. Zucker.

Am 31. 7. 2000 Urin mit $3^1/_2$ pCt. Zucker.

Am 1. 8. werden 10 ccm intravenös injicirt. In Folge dessen starker Schüttelfrost und hoher Temperaturanstieg; der Kranke lässt Urin unter sich, so dass derselbe nicht aufgefangen werden kann.

Am 2. 8. $2^1/_2$ pCt. Zucker, Urinmenge —.

Am 3. 8. 1 pCt. Zucker, Urinmenge —.

Am 4. 8. bei 60 g Kohlehydraten $^1/_2$ pCt., 1500 Menge.

Am 5. 8. wird der Oberschenkel in Chloroformnarkose amputirt.

6.—20. 8. 100 g Kohlehydrate 2—3 pCt. und ca. 1000 Menge.

20.—28. 8. gemischte Kost, ca. 1000 Menge und 1—2 pCt. Zucker.

Vom 29. 8. an ist der Kranke zuckerfrei.

Die Deutung bezüglich des Einflusses, den in diesem Falle das Pankreaspräparat auf die Zuckerausscheidung gehabt hat, ist schwierig. Zweifellos wird die Zuckerausscheidung durch die Injection herabgedrückt, und zwar ist auch hier wieder die Zuckerausscheidung nicht im unmittelbaren Anschluss an den Fiebertag, an dem der Kranke wenig oder nichts zu sich genommen hat, am meisten herabgegangen. Am zweiten Tage besteht vielmehr noch 2,1 pCt. Zucker, am dritten sinkt die Ausscheidung auf 1 pCt., während am vierten trotz 60 g Kohlehydratzunahme die Zuckerausscheidung auf $^1/_2$ pCt. herabgeht, so dass der Kranke im Ganzen nur 7,5 g Zucker ausscheidet, während er bei der gleichen Nahrung am 20. 7. 80 g ausgeschieden hatte. Wäre das Herabgehen der Zuckerausscheidung nur durch die Carenz am 1. 8. verursacht worden, so hätte man am 2. 8. die niedrigste Zuckerausscheidung erwarten müssen. Inwieweit die nachher weiter zu beobachtende günstige Gestaltung der Zuckerausscheidung auf die Amputation des Oberschenkels oder auf die Nachwirkung des Pankreaspräparates zu setzen ist, entzieht sich der Beurtheilung. Es sei nur bemerkt, dass trotz des Herabgehens des Zuckers am 19. 9. noch einmal eine etwas höhere Amputation an demselben Bein nothwendig wurde.

Die in den vorstehenden Krankengeschichten mitgetheilten Ergebnisse berechtigen nur zu dem Schluss, dass es möglich ist, durch Einführung eines Pankreasextractes die Zuckerausscheidung beim Diabetiker und ebenso die Ausscheidung von Aceton und Acetessigsäure ohne Aenderung in der Diät zum Verschwinden zu bringen. Wenn auch in einzelnen Fällen die Versuchsresultate nicht ganz eindeutig sind, so bieten doch die Resultate der sämmtlichen Fälle zusammengehalten die Möglichkeit, obigen eindeutigen Schluss zu ziehen. Insbesondere sind in dieser Beziehung beweisend die Resultate im Falle G., bei dem gar keine Störung des Allgemeinbefindens, in Folge dessen gar keine Störung in der Nahrungsaufnahme, keine Temperaturerhöhung die Deutung des Resultates erschweren. Ferner der Fall M., in dem zweimal das Verschwinden der Acidosis nach unseren bisherigen klinischen Erfahrungen keinen anderen



Schluss zulassen, als dass diese Stoffwechseländerung durch das Pankreaspräparat bewirkt wurde.

Inwieweit die vorstehenden Versuche die Basis für ein therapeutisches Vorgehen beim Diabetes abgeben werden, lässt sich z. Z. noch nicht übersehen. Es wird die nächste Aufgabe sein, zu versuchen, durch kleine, aber häufigere Injectionen die schweren Injectionswirkungen, die m. E. nur als Fermentwirkungen aufzufassen sind, abzuschwächen oder ganz zu unterdrücken. Die Beobachtung im Falle G., dass bereits 1 ccm der Lösung eine zweifellose Wirkung ausübte, lassen in dieser Beziehung die Möglichkeit eines Erfolges erhoffen.

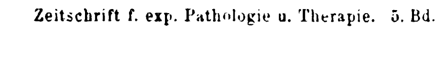
Anmerkung bei der Correctur.

Seither verfüge ich noch über weitere Beobachtungen, aus denen der Einfluss des Pankreashormons auf den menschlichen Diabetes deutlich hervorgeht.

Der eine Fall betrifft eine 44jährige Frau mit Akromegalie und einem Diabetes mit aussergewöhnlicher Zuckerausscheidung. Die Patientin (zweite medizinische Klinik der Charité) litt an ausgesprochenem Heisshunger, und die Ernährung musste diesem Heisshunger Rechnung tragen, da Versuche, die Nahrung einzuschränken, von schweren allgemeinen Zuständen und selbst von Auftreten von Acetessigsäure, die sonst fehlte, gefolgt waren. Bei freier Wahl der Nahrung nahm Patientin etwa 5000 bis 8000 Calorien, darunter 6—700 g Kohlehydrate, durchschnittlich pro Tag zu sich. Ihre Zuckerausscheidung betrug dabei 6—800 g bei einer Urinmenge von 14—18 l täglich. Die Ausscheidungsverhältnisse kurz vor und unmittelbar nach der Einspritzung von 4 g wirksamer Substanz werden durch folgende Tabelle illustrirt:

Tag	Einnahme an Kohlehydrat	Calor.-Zufuhr	Urinmenge	Spec. Gewicht	Zucker pCt.	Zucker g	
25.—26. 3.	600,9	5800	18 200	1020	3,5	673	
26.—27. 3.	655,0	8200	19 600	1020	4	784	
27.—28. 3.	563,6	4300	18 200	1023	4,6	856	
28.—29. 3.	139,3	1511	9 200	1017	2,2	192	Inject.
29.—30. 3.	459,0	3813	15 700	1015	2,1	109	
30.—31. 3.	374,2	3877	18 200	1016	2,5	455	

Die sehr nervöse Patientin reagirte auf die Injection mit Schüttelfrost, leichten Ohnmachtsanfällen und Kopfschmerzen; am Tage nach der Injection gab Patientin an, nicht von dem sie sonst so quälenden Gefühl des Heisshungers geplagt zu sein. Der Einfluss der Einspritzung ist aus der Tabelle ersichtlich. Am Injectionstage selbst ist das Heruntergehen des Zuckers durch das Erbrechen und die verminderte Nahrungsaufnahme zu erklären. Auffallend ist jedoch die beträchtlich geringere Zuckerausscheidung (109 g) am zweiten Tage nach der Injection; es entspricht dies den stets gemachten Beobachtungen. Die Nahrungszufuhr ist an diesem Tage schon wieder eine überreichliche, wenn auch geringer als gewöhnlich, aber trotz der Zufuhr von 459 g Kohlehydrat scheidet





Patientin nur 109 g Zucker aus. Im Verlaufe der nächsten Zeit steigt die Zuckerausscheidung wieder auf ca. 700 g pro die.

Der zweite Fall betrifft einen ca. 50jährigen Diabetiker mit einem grossen, gangränescirenden Karbunkel des Nackens. Bei seiner Aufnahme in die Klinik (Prof. Borchardt) besteht eine Zuckerausscheidung von 2,5 pCt.; Aceton und Aetessigsäure vorhanden. Der Karbunkel wird incidirt und gleichzeitig, wie auch in den folgenden Tagen, eine Injection von je 2 g Pankreashormon vorgenommen. Die ersten 4 Injectionen sind von keiner Reaction (Schüttelfrost) gefolgt. Im Verlaufe der ersten Tage sinkt die Acetessigsäureausscheidung fast bis zum Verschwinden, steigt dann wieder etwas an, um wiederum vollkommen zu verschwinden. Da in den ersten Tagen der Einfluss der Operation ein schwer zu bestimmender Factor ist, während andererseits die Einspritzung ohne Schüttelfrost verlief, die Wirksamkeit des Präparates nach den bisherigen Erfahrungen also nicht über jeden Zweifel erhaben ist, so muss davon Abstand genommen werden, Aenderungen in dem Urinbefund und dem allgemeinen Befinden mit der Einspritzung in irgend welche Verbindung zu bringen. Vom 2. 3. ab ändern sich die Verhältnisse. Die Operation liegt 5 Tage zurück, die Wundbehandlung und die diätetische Behandlung (täglich 100 g Kohlehydrate, Hafermehl und Milch und 40 g Natrium bicarbonicum) bleiben unverändert bestehen. Der klinische Befund lautet am 2. 3.: Die Wunde sieht nicht schlecht aus. Vom 3. ab Verschlechterung der Wunde und Auftreten abendlicher Temperaturen. Am 4. Abends 38,9° C., am 5. 39,6° C. Gleichzeitig stärkeres Auftreten von Aceton und Acetessigsäure, die schon ganz verschwunden war. Abends Injection von 4 g Pankreashormon; Temperatur steigt von 39,6° auf 41° C. (Schüttelfröste). Folgende Tabelle illustrirt das Verhalten:

Tag	Zucker pCt.	Aceton	Acetessigsäure	Temperatur Abends	
3.—4. 3.	1,3	Spuren	0	—	
4.—5. 3.	0,9	+	Spuren	38,9°	
5.—6. 3.	1,1	++	++	39,6°	Inject. 41° C.
6.—7. 3.	1,3	+	+	39,3°	
7.—8. 3.	1,5	schwach	Spuren	38,5°	
8.—9. 3.	1,2	0	0	fieberfrei	
9.—10. 3.	1,5	0	0	—	

Von da ab ist der Urin dauernd frei von Aceton und Acetessigsäure und die Zuckerausscheidung geht im Verlaufe von 10 Tagen allmählich bis auf 0 herunter. Die Wunde fängt schnell an, sich zu reinigen, ununterbrochener Heilverlauf.

Die epikritische Betrachtung dieses Falles lässt kaum einen Zweifel darüber, dass in diesem Falle bei vollkommen gleichbleibender Localbehandlung und bei zweifelloser Tendenz zur Verschlechterung der Wundverhältnisse und zum komatösen Ausgang die Zufuhr des Pankreashormons das Verschwinden der Acidosis, und damit die Heilung des Patienten zur Folge gehabt hat.

XXV.

Aus der II. medicin. Klinik Berlin.

Abkühlung als Krankheitsursache.

Von

Dr. **Wolfgang Siegel,**
Arzt in Bad Reichenhall.

Der Eigenthümlichkeit des menschlichen Geistes, bei Allem, was wird, was sich ereignet, nach den Ursachen zu forschen, verdankt die Menschheit die grössten Fortschritte. Das unaufhörliche Streben nach Einsicht und Erkenntniss hat überall mehr oder minder weit aus dem Sumpf überlieferter Ammenmärchen herausgeführt und manche aus dem Volksglauben in die Wissenschaften übernommenen, lange herrschenden Hypothesen gestürzt. Den grössten, weil praktisch sichtbaren Vortheil von diesem Ringen nach Klarheit der Vorstellung hat zweifellos die Medizin gewonnen. Gar manche Vorstellung, die sich wie ein rother Faden durch Jahrhunderte hindurchzog, musste sich auf Grund der Ergebnisse exakter Forschung, gewonnen unter Anwendung stets mehr und mehr vervollkommneter Hilfsmittel und Methoden, eine Correctur gefallen lassen, manche mussten, weil phantastisch und jeglicher sei es anatomischer oder physiologischer Grundlage entbehrend nach langem Kampf zwischen dem Althergebrachten und dem stets angefeindeten Neuen, „Modernen", als unhaltbar völlig verworfen werden und behielten einzig und allein historisches Interesse.

Es wäre aber weit gefehlt, anzunehmen, dass wir Alles besser zu erklären verständen als unsere Vorgänger oder dass wir heute in allen Fällen im Stande wären, die Entstehungsursachen von Krankheiten festzustellen ohne Zuhilfenahme einer schon lange vor uns gebräuchlichen Erklärung. Wie bewunderte man die scharfe Beobachtungsgabe der irischen Aerzte Adams und Stokes wegen der so anschaulichen Schilderung des nach ihnen benannten Symptomencomplexes! Und doch konnte Pletnew[1]) jüngst nachweisen, dass schon Morgagni dasselbe Krankheitsbild ebenso gut gekannt und ebenso schön geschildert hat.

Manche ätiologische Anschauung machte einen wahren Kreislauf durch, ihr Werth sank und stieg je nach dem momentanen Stand der

1) Ergebnisse der inneren Medizin. Heft I. 1908.



Wissenschaft und nach der Art der gerade gemachten Fortschritte, der Mode. Was früher als allgemein giltig angesehen ward und manchmal da als Lückenbüsser dienen musste, wo man keine andere, besser passende Erklärung wusste, fiel, um bald darauf doch wieder ans Tagelicht hervorgezogen zu werden, weil man einsah, dass dieser eben verworfenen Anschauung doch eine gewisse Bedeutung zukommt, wenn vielleicht auch bei Weitem nicht in dem Maasse wie früher.

Bis vor nicht allzu langer Zeit, als man von Bakteriologie noch nichts wusste, spielte nicht nur in den Augen des gesammten Volkes, gebildet wie ungebildet, sondern auch in den der „Wissenden", der Aerzte, die Erkältung, Verkühlung, als Krankheit erregende Schädlichkeit eine mächtige, um nicht zu sagen, dominirende Rolle. Der Begriff ist so sehr in den Sprachgebrauch Aller übergegangen, dass er anstandslos zu gleicher Zeit in doppeltem Sinn gebraucht werden kann und gebraucht wird. Mit „Erkältung" bezeichnet man nicht nur eine bestimmte Kategorie von Erkrankungen, sondern auch deren wirkliche oder muthmassliche Ursache. Wenn es auch zu weit gegangen ist, dass einzelne Autoren, die heutzutage der Erkältung fast jeglichen Einfluss auf die Gesundheit des menschlichen Organismus abstreiten, behaupten, dass man ihr früher so ziemlich alle Erkrankungen mit Ausnahme von Frakturen und Luxationen in die Schuhe schob, so entspricht es doch den Thatsachen, dass man eine grosse Reihe von Erkrankungen auf sie zurückführte, von denen wir heute wissen, dass sie durch Bakterien oder nur durch bakterielle Mitwirkung ausgelöst werden können. Diese früher allgemein gültigen Anschauungen wurden im Wesentlichen dadurch unterstützt, dass thatsächlich vor Ausbruch der Krankheit oft eine Kälteeinwirkung (Zugwind oder Durchnässung) stattgefunden hatte und dass man bei Fehlen jeder anderen augenfälligen Erklärung nach dem Zunächstliegenden und Sinnfälligen griff.

Man kann aber nicht behaupten, dass früher der Menschheit das Verständniss für Ansteckung, Infection, gefehlt hätte, und dass man thatsächlich, von Traumen abgesehen, nur Erkältung als Krankheitsursache gekannt habe. Es lässt sich dies direct geschichtlich beweisen. Niemand wird bestreiten, dass die Contagiosität der Syphilis auch früher bekannt war, trotzdem die Entdeckung des Erregers erst ein Kind der jüngsten Tage ist. Als der schwarze Tod im Mittelalter in Deutschland wüthete, dachte Niemand an Erkältung als Ursache, man suchte sie vielmehr im Wasser vergifteter Brunnen und machte die Juden dafür verantwortlich; früher glaubte man, der Athem, die Ausathmungsluft der Schwindsüchtigen trage die Krankheit weiter, bei der an bestimmte Gegenden gebundenen Malaria hielt man die Ausdünstungen der Sümpfe, beim Typhus, noch ehe man es mit Bestimmtheit nachweisen konnte, das Trinkwasser für die Ursache der Erkrankung. Hier gab die Localisation an bestimmte Plätze, die herdweise Ausbreitung dem gesunden Menschenverstand allerlei dunkle Hinweise, dass irgend ein bestimmtes, noch wesensunbekanntes Medium die Krankheit bedingt und weiterverbreitet.

Wenn also in der That durch Jahrhunderte hindurch bis tief in das 19. hinein mangels jeglicher anderen plausiblen Erklärung manchmal



wirklich nur als Nothbehelf Abkühlung sive Erkältung als Ursache von zahlreichen Krankheiten angesehen wurde, eben weil man keine andere wusste, wurde dies mit der Geburt und der Entwicklung der Bakteriologie mit einem Schlage anders. R. Koch hatte die Untersuchungsmethoden ausgearbeitet und nun ging es an ein eifriges Suchen. Gerade so wie man früher Erkältung für alles Mögliche und Unmögliche verantwortlich machte, sollten jetzt die Bakterien und Bacillen, die Alles schaffenden Geister, jeder gefundene Bacillus der Erreger irgend einer bestimmten Krankheit sein. Bald aber schwand der bakterielle Rausch, wenn man sich so ausdrücken darf, und machte nüchterner Erwägung Platz. Das, was die bakterielle Hochfluth ans sichere Land geworfen hatte, wurde gesichtet, und es zeigte sich nun, dass thatsächlich eine grosse Reihe von Bakterien specifisch krankmachend wirkte, dass aber eine ganze Anzahl absolut unschädlich ist, und weiterhin trat das wichtige Factum zu Tage, dass der Mensch lange Zeit pathogene Keime beherbergen kann, ohne krank sein oder krank werden zu müssen (latenter Mikrobismus), und dass eben diese Keime dann plötzlich auflodern und ihre krankmachende Wirkung ausüben. Es erhob sich nun die Frage, warum löst der pathogene Keim in dem einen Fall Krankheit aus? Warum in dem anderen nicht? Warum bedarf es hier noch eines Anstosses? Und welcher Art ist dieser?

So sah man sich in vielen Fällen doch wieder gezwungen, andere, früher gebräuchliche Erklärungen zu Hülfe zu nehmen, und neben der Annahme einer Disposition für gewisse Erkrankungen kam unter anderen auch die Erkältung als ätiologisches Moment wieder mehr zu Ehren, nur mit dem Unterschied, dass man ihr lediglich die Mithülfe, die Begünstigung, nicht aber die selbstständige Auslösung von Krankheiten zuschrieb.

Man hat die Entstehung einer Krankheit durch Erkältung auf alle mögliche Weise zu erklären versucht.

In der vorbakteriellen Zeit hatte man auf die bekannten Firnissversuche zurückgegriffen. Man hatte Kaninchen ganz oder grösstentheils rasiert und mit Lack, Leim, Pech oder sonstigen Pflastermassen bestrichen; je nach Grösse der gefirnissten Stellen gingen die Thiere mehr oder minder rasch zu Grunde, kräftige Thiere im Allgemeinen etwas später. Zuerst glaubte man in der Unterdrückung der Hautathmung und der dadurch bedingten Retention von Ausscheidungsstoffen, also in einer Selbstvergiftung, die Todesursache sehen zu müssen. Nachdem aber Bequerel und Brechet[1]) behauptet hatten, dass der Exitus nach Firnissung durch den abnormen Wärmeverlust, durch fortschreitende Abkühlung und Herabsetzung der Körpertemperatur herbeigeführt werde, erhob sich ein langdauernder Streit über die Retentionstheorie, der trotz der Angaben von Babak[2]), dass Kaninchen, mit Kleister oder Gelatine bestrichen, eine dauernde Mehrabgabe von Wärme bis zu 140 pC. ohne irgend welche Schädigung ertrugen, durch die vergleichenden Unter-

1) Edenhuizen, Zeitschrift für rationelle Medicin. 1863.

2) Archiv f. ges. Physiol. Bd. 108.



suchungen von Rud. Winternitz[1]) endlich zu Ungunsten dieser Theorie entschieden wurde. R. Winternitz konnte nicht nur die von einigen Autoren aufgestellte Behauptung, es sei der Tod durch Resorption und Giftwirkung der zur Firnissung benutzten Stoffe bedingt, dadurch widerlegen, dass er Olivenöl und Vaselin benützte, die resorbirt nicht toxisch wirken, sondern er zeigte auch, dass Kaninchen, die man nur rasierte, aber nicht firnisste, in gleicher Weise wie gefirnisste zu Grunde gingen, um so rascher, wenn man sie noch in kälteren Räumen unterbrachte. Daraus schloss er mit Recht, dass lediglich die Abkühlung, der progressive Wärmeverlust, das Sinken der Körpertemperatur unter den kritischen Punkt in Betracht komme, zumal auch der Obductionsbefund bei den gefirnissten und bloss abgekühlten Thieren der gleiche war. Vereinzelt wird auch berichtet, dass es gelang, solche Thiere länger am Leben zu erhalten, wenn man sie sorgfältig in Watte packte, eine Beobtung, die mehrfachen Widerspruch hervorrief und auch nicht von allen Nachuntersuchern bestätigt werden konnte. Der Tod erfolgt einfach durch Erfrierung, es kommt allmählich zur Lähmung sämmtlicher Centren im Grosshirn, in der Medulla und im Rückenmark.

Die Reflextheorie sollte die Buntartigkeit und Mannigfaltigkeit der Erkältungskrankheiten, die doch schliesslich in der Kälteeinwirkung eine gemeinsame Ursache haben, erklären. Man nahm an, dass der Kältereiz durch Vermittlung des Centralnervensystems auf irgend ein Nerven- oder Gefässgebiet übertragen werde und nun je nachdem Erkrankung im Respirationstractus, Rheumatismen, Neuralgien, Magendarmkatarrhe, Nierenentzündung hervorriefe. Kohnstamm[2]) hat eine Kältebahn in der formatio reticularis grisea in der Nähe des Athemcentrums gefunden und glaubt dadurch den Zusammenhang zwischen Erkältung und Erkrankung der Respirationsschleimhäute klargestellt zu haben.

Auch die Rosenthal'sche[3]) Theorie hat längst ihre Geltung verloren; sie besagte, dass „das in der Peripherie abgekühlte Blut jählings in die Tiefe des Organismus stürzend auf die Organe krankmachend einwirke.“ Rosenthal nahm an, dass es zu einer Dilatation der Hautgefässe und Verlangsamung der Circulation und auf diese Weise durch den längeren Contact mit der Kälte zu einer Herabsetzung der Bluttemperatur komme; er sieht den Effect des einen erhitzten Organismus treffenden Kältemoments in dieser Erniedrigung der Körpertemperatur und diese sei entscheidend für das Zustandekommen einer Erkältung. Rosenthal sowohl wie später Affanassiew[4]) suchten ihre Anschauung auch experimentell zu beweisen.

Einen wesentlichen Umschwung in der ganzen Auffassung des Erkältungsproblems brachte, wie eingangs erwähnt, das Einsetzen der

1) Archiv f. exper. Pathol. und Therap. Bd. 33. (Vergl. Untersuchung über Firnissung und Abkühlung.)

2) Münch. med. Wochenschr. No. 16. 1903.

3) Berl. klin. Wochenschr. 1872. No. 38.

4) Centralbl. f. med. Wissensch. 1877.



bakteriellen Aera. Nachdem man für eine Reihe von Affectionen, die man früher zu den Erkältungskrankheiten gerechnet hatte, specifische Erreger gefunden, nahm man solche ohne Weiteres für sämmtliche an und hielt die Einwirkung der Kälte fast für völlig belanglos. Es entstand in der Folge ein auch heute noch nicht beendigter Streit darüber, ob die Bakterien allein die sogenannten Refrigerationserkrankungen auslösen können, oder ob Kälteeinwirkung nöthig sei, weiterhin auch darüber, wie man sich diese Wirkung zu denken habe, speciell auch über den Einfluss dieser auf die Krankheitserreger. Den Bakteriologen konnten frühere Versuche von Heidenhain, soweit sie denselben bekannt waren, eine willkommene Stütze sein; Heidenhain[1]) war nicht im Stande, durch Einblasung eisiger Luft, auch wenn er eine heisse Einblasung vorausgehen liess, krankhafte Veränderungen der Trachealschleimhaut zu erzeugen. Auf der anderen Seite aber erwähnt Friedrich Müller[2]) Versuche von Nebelthau, der Kaninchen virulente Pneumokokken und Staphylokokken in die Trachea einspritzte, aber bereits nach Verlauf von einigen Tagen im Respirationsgebiet keine Keime mehr nachweisen konnte.

Fr. Müller citirte noch andere Autoren, die zeigten, dass die normale Thierlunge eingeimpfte Bakterien in kurzer Zeit unschädlich macht. Er schliesst daraus, dass Infection allein noch keine Krankheit auslöst, sondern dass noch andere Momente in Betracht kommen müssen. Er ist der Meinung, dass Abkühlung auf die Entstehung der Infection begünstigend einwirken kann, indem sie „die Widerstandskraft und damit die Schutzvorrichtungen des Organismus herabsetzt“ und zwar möglicherweise durch reflectorische Veränderungen im Vasomotorengebiet und durch Vermittlung des Blutes, das irgendwie geschädigt würde — freilich ohne dass der Nachweis hierfür so leicht gelänge — und nun durch die gebildeten Stoffe die inneren Organe schädige. Für diese letztere Anschauung führt er die Thatsache in's Feld, dass die Sectionsbefunde bei intensiven Abkühlungen und bei Verbrühungen einander fast völlig gleichen (Haemorrhagien und Infarcte der Lunge, Nierenveränderungen, Gehirnblutungen, Erosionen im Magen und Darm, Thromben im Herzen und in der Lunge), und gleichwie man bei Verbrühungen die Bildung toxischer Stoffe, eines Fibrinfermentes, im Blute annähme, so könnte es sich auch um Aehnliches bei der Abkühlung handeln. Dazu käme bei der Abkühlung noch die Möglichkeit einer Förderung der Entwicklung der Bakterien und eine Hemmung des Organismus im Kampfe gegen diese durch Herabsetzung seiner Körpertemperatur.

Interessant sind Lipari's[3]) Versuche: Sämmtliche Thiere, denen er endotracheal Pneumoniesputum einspritzte, blieben zunächst gesund; es starben aber sechs von acht an Pneumonie, als er sie vor oder nach der Injection der Kälte aussetzte. Auch Einblasen virulenter Kokken durch eine Tracheotomiewunde führte nicht ohne Weiteres zu Pneumonie. Lipari nahm an, dass die Kälte das Flimmerepithel der Bronchial-

1) Virchow's Archiv. Bd. 70.

2) Münch. med. Wochenschr. No. 49. 1897.

3) Baumgarten's Jahresbericht. 1889.



schleimhaut lähme und zugleich eine Schwellung der Schleimhaut hervorrufe, wodurch das Eindringen der Infectionskeime erleichtert würde. Lode hält dem entgegen, dass speciell das Flimmerepithel durch Kälte nicht geschädigt würde, sei letztere doch das beste Conservirungsmittel für dasselbe.

Auch Lassar[1]) spricht sich auf Grund seiner Versuche gegen die Alleinherrschaft der Infection aus. Er hatte Kaninchen mit Schwefelcalcium enthaart, die Thiere längere Zeit in einem heissen Raum gehalten und sie dann in einen grossen Kübel eiskalten Wassers gebracht, in dem sie bis zum Halse 1—3 Minuten festgehalten wurden.

Er beobachtete dabei regelmässig Sinken der Aftertemperatur, sowie nach Ablauf von 1—2 Tagen eine „anfangs minime, später deutlicher und oft sehr hochgradig werdende Albuminurie mit spärlicher Ausscheidung von hyalinen Cylindern". Bei seinen Obductionen fand er interstitielle Veränderungen aller Organe. Lassar kommt zu dem Schluss, dass „lediglich in Folge jäher Temperaturschwankungen krankhafte Veränderungen und Vorgänge im Körperinnern Platz greifen können." Er stellt sich auf den Boden der Rosenthal'schen Theorie und spricht die Ansicht aus, dass die Infectionskeime nicht die alleinigen und ausschliesslichen Krankheitserreger sind, dass vielmehr manche Organerkrankungen durch rein physikalische Vorgänge und Veränderung der Lebensverhältnisse bedingt sein können.

Dürk[2]) hatte Kaninchen 16—36 Stunden bei 37° im Brutschrank gehalten, wodurch die Temperatur bis auf 41,2° C. stieg, und sie dann auf 2—7 Minuten mit dem ganzen Körper exclusive Kopf in Eiswasser gebracht. Die Obduction ergab bei allen Thieren pneumonische Verdichtungen in der Lunge, in einzelnen Fällen echte lobäre croupöse Pneumonien mit allen histologischen Merkmalen der menschlichen Pneumonie. Zweimal konnte er dabei Bact. coli com., einmal Bact. coli com. mit einer Sarcine, einmal nur den Friedländer'schen Pneumococcus feststellen, in 2 weiteren Fällen konnte die Untersuchung nicht durchgeführt werden. Er schloss daraus, dass Erkältung sehr wohl eine Pneumonie erzeugen kann, indem sie die in der Lunge bereits normaler Weise vorhandenen Keime anregt, und er sieht die Ursache hauptsächlich in der Wirkung der Temperaturdifferenz (Erhitzung mit sich daran anschliessender Abkühlung) auf das Gefässsystem, in einer acuten intensiven Hyperämie der Lunge.

Die Resultate Dürk's konnten weder von Zillesen[3]) noch von Reineboth[4]) bestätigt werden.

Einige Autoren prüften die Frage, ob Abkühlung im Sinne der Erkältung das Zustandekommen und den Verlauf von Infectionen, zu denen ja die Erkältungen zu rechnen seien, begünstige.

1) Virchow's Archiv. Bd. 79. 1880.

2) Archiv f. klin. Med. Bd. 58.

3) Cit. nach Chodounsky (Erkältung und Erkältungskrankheiten).

4) Deutsch. Archiv f. klin. Med.



E. Fischl[1]) hielt Kaninchen an einem Eisenrahmen gefesselt in einem mit schmelzendem Eis umgebenen Blechkasten; nach $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde war die Rectaltemperatur um ca. 10 ° C. gesunken. Die Thiere erholten sich, und nun spritzte er ihnen, gleichzeitig auch Controllthieren, Culturen des Fränkel-Weichselbaum'schen Bacillus in die Ohrvene. In 10 Fällen erfolgte, wahrscheinlich wegen Anwendung abgeschwächter oder avirulenter Culturen, überhaupt keine Reaction, in 2 Fällen erkrankten die Kühlthiere an nicht tödtlicher Pneumonie, während die Controllen gesund blieben, in 3 weiteren Fällen erfolgte ebenfalls der Exitus der abgekühlten Kaninchen, während die Controllthiere zwar auch erkrankten, aber wieder genasen. Fischl ist vorsichtig genug, um wegen der Versuchsanordnung und wegen der erzielten intensiven Abkühlung um 10 ° keine weiteren Schlüsse auf die Erkältungskrankheiten zu ziehen.

A. Lode[2]) hatte gleichfalls die Beeinflussung der individuellen Disposition zu Infectionskrankheiten durch Abkühlung zum Gegenstand von Untersuchungen gemacht. Zur Inficirung benutzte er den Friedländerschen Bacillus, den von Fränkel-Weichselbaum, Staphylokokken, Tuberkelbacillus, Choleravibrio, und gelangt zu dem Schluss, dass die Disposition zu vielen infectiösen Erkrankungen durch dauernde oder vorübergehende Abkühlung wesentlich erhöht wird; er fand auch, dass eine vorherige Erwärmung, Ueberhitzung überflüssig sei; es genügte ihm schliesslich zur Abkühlung die Entfernung des natürlichen Schutzapparates, der Haare, so dass er auf andere Eingriffe zum Zweck der Abkühlung verzichtete. Das Wesentliche ist für Lode die Störung der Wärmeöconomie, die zu einer mehr oder minder starken Herabsetzung der Eigentemperatur und dadurch zur Steigerung der Disposition führt.

Während die bisher erwähnten Untersucher dem Kälteeinfluss eine mehr oder minder grosse Bedeutung für die Entstehung der Erkältungskrankheiten zuschreiben, verhält sich Chodounsky[3]) auf Grund seiner Thier- und Selbstversuche völlig ablehnend und bestreitet die Möglichkeit einer Erkrankung oder Begünstigung einer solchen durch Erkältung überhaupt. Aus diesem Grunde seien seine Versuche etwas ausführlicher citirt.

Zunächst studierte er am Thier den Verlauf von verschiedenen Infectionen (Friedländer'scher Bacillus, Fränkel-Weichselbaum'scher Bacillus, Hühnercholera, Anthrax, Diphtherie, Bacil. pyocyan. usw.) unter dem Einfluss einer der Inficirung vorausgehenden oder nachfolgenden Abkühlung, nachdem die Virulenz der benützten Culturen vorher festgestellt war. Die Abkühlung wurde entweder durch kalten Luftzug, dem er manchmal ein kaltes Bad vorausschickte, oder durch Eisbäder bewirkt, die Thiere jedoch des Haarschutzes nicht beraubt. Die durch Luftzug (mit oder ohne Bad) erzielte Temperaturerniedrigung schwankte zwischen 0,5—1,0 ° C., die durch das Eisbad hervorgerufene zwischen 2,7—8,5 ° C. Seine Resultate weichen von den bisher besprochenen in auffälliger Weise

1) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XVIII. 4.
2) Archiv f. Hygiene. Bd. XXVIII. 1897.
3) Chodounsky, Erkältung und Erkältungskrankheiten. 1907.



ab: von 13 durch Zugluft, also relativ mässig abgekühlten Kaninchen, die er mit virulenten Fränkel-Weichselbaum'schen Pneumokokken intravenös inficirt hatte, erholten sich drei, von den nicht abgekühlten, aber gleichfalls inficirten Controllthieren 2; fünf Controllthiere gingen früher zu Grunde als die abgekühlten. Die Sectionsbefunde boten mit der einzigen Ausnahme eines Controllthieres, bei dem sehr schwere Veränderungen vorlagen, keinen Unterschied.

Die 9 im Eisbad abgekühlten Kaninchen sowie die zugehörigen Controllen — gleichfalls intravenös mit dem Fränkel-Weichselbaum-schen Bacillus inficirt — gingen gleichzeitig ein, ein Controllthier erlag 18 Stunden früher.

Auch die mit anderen Erregern angestellten Versuche ergaben für den Einfluss der Abkühlung ein negatives Resultat.

In einer weiteren Versuchsreihe suchte Chodounsky den Einfluss der Abkühlung auf die Virulenz abgeschwächter oder auf völlig avirulente Keime festzustellen (Bac. Friedländer, Fränkel-Weichselbaum, Bac. diphth., Streptokokken). Auch hier lassen die sehr sorgfältig geführten Protokolle keinen Einfluss erkennen, im Gegentheil, der Procentsatz der gestorbenen Kühlthiere ist weitaus geringer als der der Controllthiere.

Chodounsky kommt in Folge dessen zu dem Schluss: „Die Ergebnisse dieser Thierversuche sprechen klar gegen die Annahme, dass der auf den Schleimhäuten oder in den Organen vegetirende latente Microbismus zu intensiverem Leben angefacht, oder hier befindliche abgeschwächte, aber immer noch virulente Bakterien durch Erkältungsfactoren virulenter werden könnten."

Auf Grund dieser Thierversuche von der völligen Wirkungslosigkeit aller Erkältungsfactoren überzeugt, führte Chodounsky eine Reihe von Selbstversuchen aus, die geradezu zur Bewunderung seines Heroismus und seiner Willensstärke zwingen. 27 Versuche fallen in die Zeit vom November 1899 bis Januar 1900, als Ch. 57 Jahre alt war. Er setzte sich wiederholt unmittelbar nach einem kurzen kalten (4° C.), warmen (32—37° C.), heissen (40—45° C.) Bade oder nach einer 2 Minuten langen Douche von 7° C. nackt und nass bei offener Thür und offenem Fenster einem scharfen Luftzug bei einer zwischen 4—12° C. schwankenden Temperatur eine Stunde lang aus, ohne sich irgend welche wesentliche Schädigung seiner Gesundheit zuzuziehen. Die Körpertemperatur (wo gemessen?) sank beim ersten Versuch, wo er sich nach einem 6 Minuten dauernden Bad von 8° C. nass und entblösst einem Luftzug von 4° C. aussetzte, innerhalb 18 Minuten, vom Beginn des Bades an gerechnet, von 37,3 auf 34,5° C., um allerdings in den nächsten 3 Minuten auf 36,4 und in weiteren fünf Minuten auf 37,2° C. zu steigen. Das Temperaturmaximum von 37,95° war nach 46 Minuten erreicht, und als der Versuch nach 60 Minuten abgebrochen wurde, betrug seine Temperatur 37,2° bei 84 Pulsen. Bei keinem der folgenden 26 Versuche trat wieder eine solche Temperaturerniedrigung ein, sie betrug in maximo 0,5° und wurde stets rasch übercompensirt. In den Protokollen finden wir Bildung einer Gänsehaut, Zittern und reichliche Schüttelfröste notirt.



Auch die localen Abkühlungsversuche im Gebiet des N. facialis, ischiadicus, in der Nieren- und Herzgegend, führten bei Chodounsky zu keiner Erkrankung; es trat weder Facialislähmung noch Ischias noch sonst eine Abweichung von seinem normalen Befinden zu Tage. Die Abkühlung nahm er in der Weise vor, dass er die in Frage kommenden Körperregionen mit Ausnahme des Facialisgebietes heissen Dämpfen bis zur Röthung der Haut aussetzte und unmittelbar darnach scharfen Luftzug einwirken liess. Die Aussentemperatur bewegte sich zwischen einem Minimum von — 15° C. und einem Maximum von + 5° C.

Diesen Selbstversuchen, die sämmtlich negativ ausfielen, hielt Ruhemann[1]) entgegen, dass Chodounsky mangels virulenter und culturfähiger Keime in seinen Luftwegen gegen Erkältung geschützt, immun gewesen sei. Um diesen Einwand zu widerlegen, wiederholte Chodounsky, der nach seinen eigenen Angaben an chron. Bronchialkatarrh leidet, im Februar-März 1906 diese Experimente unter Berücksichtigung seines latenten Microbismus. Sowohl vor als auch während der Versuche züchtete Honl[2]) aus dem Sputum sowie von der Tonsille die verschiedensten Bacterien (Pyocyaneus, Fluorescens, Streptococcus, Staphylococcus aureus und albus, u. s. w.). Die Proceduren bestanden in Bädern von 2°, 5°, 9°, 40° und 41° C. von ca. 5 Minuten Dauer; unmittelbar darnach stellte er sich, nackt und nass, wie er war, in einen scharfen Luftzug bei Temperaturen von 0°, 0,5°, 1°, 1,5° und 10° C.; die einzelnen Versuche dauerten zwischen 38—54 Minuten, sie waren völlig negativ und blieben, von einer einmaligen geringen Verschlimmerung des chronischen Bronchialkatarrhs abgesehen, ohne Einfluss auf den Gesundheitszustand. Es erscheint mir bemerkenswerth, dass keines der kalten Bäder zu einer auch nur vorübergehenden Herabsetzung der Körpertemperatur führte, ein Beweis für die Abhärtung und Gewöhnung.

Man kann es wohl begreifen, wenn Chodounsky abschliessend sagt: „Erkältungsfactoren, wie sie klinisch definirt sind, schädigen nicht und sind ausser Stande, den Organismus des Menschen zu schädigen, und zwar in keiner Hinsicht, verursachen direct keine Erkrankung und schaffen auch keine Disposition für Krankheiten überhaupt und für Infectionskrankheiten speciell.“ Für ihn sind alle Erkältungskrankheiten Infectionskrankheiten. Die abweichenden Resultate der anderen Untersucher erklärt er durch die Versuchsanordnung; er verwirft ihre Beweiskraft für die Erkältungsfrage mit der Begründung, dass die Art und Weise der Abkühlung in diesen Experimenten mit dem thatsächlichen Erkältungsvorgang nichts gemein habe, und dass durch die Versuchsanordnung an sich die Lebensvorgänge der Thiere schon in brutaler Weise geschädigt würden.

Welche Vorstellung macht man sich von dem Mechanismus der Erkältungskrankheiten? Wie wirkt der Kältefactor? In welchem Verhältniss steht die Kälteeinwirkung zu den bacteriellen Erregern, oder,

1) Zeitschr. f. phys. u. diät. Ther. 1904. S. 333.
2) Chodounsky, Erkältung u. Erkältungskrankh. 1907.



um mich modern auszudrücken, welches Verhältniss besteht zwischen der physikalischen und mikrobischen Componente?

Die Hydrotherapie, deren hohe Bedeutung im Heilschatz kein denkender Mensch bezweifelt, bedient sich sogenannter Kaltreize in ausgedehntem Maasse. Dabei ist das ganze Streben darauf gerichtet, die „Reaction“ zu erzielen, das heisst, es soll sich in jedem Fall an das Erblassen der Haut, an die Contraction der Hautgefässe — die unmittelbare Folge der Kälteeinwirkung — eine Röthung der Cutis, eine active Erweiterung der Hautgefässe, die mit Beschleunigung der Circulation einhergeht, anschliessen; es soll also auf die Anämie sofort eine Hyperämie folgen. Es handelt sich stets um ganz kurze, aber intensive Kälteeinwirkungen, der Effect ist um so besser, je kürzer und intensiver der Reiz; die Reaction ist gering oder bleibt aus bei schwachem, wenn auch langdauerndem Reiz. Mit dem Eintreten der Reaction kommt es zu einem wohligen, behaglichen Wärmegefühl; bei mangelnder Reaction entsteht Kältegefühl und Frieren, Frösteln. Junge, kräftige, gesunde Individuen reagiren prompt, schwächliche und ältere schlecht oder gar nicht. Da letzteres unter allen Umständen vermieden werden muss, so hilft sich der Hydrotherapeut damit, dass er solche Individuen durch eine kurz dauernde Packung oder ein kurz dauerndes Glühlichtbad vorwärmt. Weiterhin wird aus diesem Grunde die Application von Kälteproceduren mit Frottirungen verbunden, ferner wird noch als Prophylacticum gegen Erkältung nach hydriatischen Maassnahmen ein Spaziergang empfohlen, auf heisse Proceduren lässt man stets noch einen kalten Reiz folgen.

Um solch kurze, genau dosierte Kälteeinwirkungen handelt es sich beim Zustandekommen der Erkältung natürlich nicht, im Gegentheil, meist sind es relativ wenig intensive Reize von ziemlich langer Dauer, welche zu Gesundheitsstörungen führen.

Einzelne Autoren waren der Ansicht, dass einen Körper nur dann eine Erkältung treffen könne, wenn er vorher überhitzt sei. Während Falk[1]) der Ueberhitzung und gleichzeitigen Ermüdung insofern eine wesentliche Bedeutung beimisst, als bei ihnen die „Erkältung am schädlichsten“ sei, während Lassar und Fischl bei ihren Experimenten die Thiere vorher erwärmen, also stillschweigend eine vorausgehende Erhitzung für nöthig halten, sagt Eisenmann[2]) ausdrücklich, dass nicht die Kälte an sich, sondern die Einwirkung einer relativ niederen Temperatur auf den erhitzten Organismus Krankheit erzeuge, und auch Dürk, der die Begriffe „Abkühlung“ und „Erkältung“ strenge trennt, ist dieser Meinung. Er sagt: „Wenn jemand seinen Körper einer sehr niedrigen Temperatur aussetzt, so wird er eine starke Abkühlung erleiden, ohne dass deswegen eine Erkältung einzutreten braucht. Wenn aber jemand in sehr erhitztem Zustand, z. B. nach einem Aufenthalt in einem sehr warmen Raum oder nach starker körperlicher Bewegung, also mit stark dilatirten Hautgefässen, seine Körperoberfläche mit einem Medium von

1) Ueber Entstehung von Erkältungskrankheiten, Arch. f. Anatomie u. Physiologie. 1874.

2) Arch. f. wissensch. Heilkunde. Bd. V. 2. 1861.



wesentlich niederer Temperatur in Berührung bringt, dann setzt er sich einer Erkältung aus. Der Wärmeverlust ist jetzt in der Zeiteinheit ein sehr grosser, sehr plötzlicher, die erhitzte Körperoberfläche verliert durch Leitung und Strahlung eine sehr bedeutende Menge der in ihr aufgespeicherten Wärme."

Lode[1]) konnte im Thierexperimente zeigen, dass diese vorausgehende Erhitzung des Körpers nicht nöthig ist. Aber auch die tägliche Erfahrung spricht nicht völlig im Sinne Dürk's. Denn nicht alle Leute, die überhitzt oder in Schweiss gerathen sich einer Erkältungsmöglichkeit aussetzen, erkälten sich, und umgekehrt befanden sich sicherlich nicht alle Erkälteten vorher in erhitztem Zustand. Auch die Hydrotherapie zeigt, dass die Dürk'sche Erklärung nicht absolut zutrifft. Deshalb kann sie nicht ohne Weiteres als allgemein giltig anerkannt werden, wenn man auch zugeben muss, dass eine grosse Anzahl von Erkältungen auf der Basis einer vorausgehenden Erhitzung zu Stande kommt, freilich bei weitem nicht in einem auch nur annähernden Verhältniss zur gegebenen Möglichkeit.

Ausserdem kommen als Erkältungsfactoren in Betracht schlechtes, id est feuchtes Wetter bei niedriger Temperatur (Feuchtigkeit der Luft und des Bodens), langdauernder kühler Luftzug und Durchnässung, sei sie partiell oder total. Die insensiblen Luftströmungen Rubner's,[2]) die bei längerer Dauer trotz Mangels jeglichen Luftzugs doch als unangenehm und kühl empfunden werden, dürften kaum in Frage kommen; Rubner selbst ist geneigt, ihnen höchstens bei niederer Aussentemperatur eine gewisse Bedeutung beizulegen. Trockene Kälte kann nicht hierher gerechnet werden; denn gerade die schönsten Wintertage sind durch trockene Kälte charakterisirt. Wenn sie Schaden stiftet, so geschieht dies, nachdem die ursprüngliche Hautgefässcontraction in eine passive Dilatation mit Stromverlangsamung übergegangen ist, meist in Form localer Erfrierungen, z. B. der Ohren, Nase, Wangen, Bildung von Frostbeulen, oder sie führt bei entsprechender Intensität nach Eintreten von starkem Ermüdungsgefühl und Schlafsucht durch Lähmung aller Centren zum Erfrierungstod. Scharfe Winde lösen in der Regel eine prompte Reaction aus und spielen als Erkältungsfactoren nur dann eine Rolle, wenn sie ein im Ruhezustand befindliches Individuum treffen, um so mehr, wenn dieses erhitzt ist.

Welcher Grad und welche Art von Kälteeinwirkung im Einfelfall zur Erkältung führen kann, hängt von den verschiedensten, uns zum Theil unbekannten Bedingungen ab, nicht zuletzt von der Eigenart des Individuums. Aus diesem Grunde ist eine erschöpfende Aufzählung der Erkältungsmöglichkeiten nicht durchführbar.

Bei der Beurtheilung des Effects der Kältewirkung war der Gedanke an die Wärmeentziehung, an die Herabsetzung der Körpertemperatur das Nächstliegende. Flügge[3]) ist der Ansicht, dass „Erkältung wesentlich

1) Arch. f. Hyg. Bd. 28. 1897.
2) Arch. f. Hyg. Bd. 50. 1904.
3) Grundriss der Hygiene. S. 83.



durch gewisse zu intensive und zu anhaltende Wärmeentziehungen von der Haut aus zu Stande kommt." Auch Lode meint, dass der Wärmeentziehung, die sich in der Herabsetzung der Körpertemperatur ausdrückt, eine grosse Bedeutung zukommen kann, wenn er sagt, dass in der Störung der Wärmeoconomie die Ursache der erhöhten Disposition liegt. Ich bin der Meinung, dass eine solche die Körpertemperatur wesentlich herabsetzende Wärmeentziehung in praxi zumeist eine für das Zustandekommen der Erkältung belanglose, nicht nothwendige und, wenn sie überhaupt vorhanden, meist secundäre Erscheinung ist als Ausdruck einer ganz besonders starken Schädigung. Sicherlich kommt die Erniedrigung der Eigentemperatur, wie auch Lode sagt, nur bei einem ganz geringen Procentsatz von Erkältungen vor. Die vorliegenden Thierexperimente gestatten keine entsprechenden Schlüsse.

Wir wissen, dass, wenn ein höher organisirtes Thier oder der Mensch mit einem niedriger temperirten Medium in Berührung kommt, dieses jenem Wärme zu entziehen trachtet. Bei leblosen Gegenständen, bei Kaltblütern beginnt ein Ausgleich, der Warmblüter aber zeigt das Bestreben der Constanterhaltung seiner Eigentemperatur. Dies wird ihm innerhalb weiter, individuell verschiedener Grenzen durch seinen Wärmeregulationsapparat ermöglicht. Er verhindert durch sein physikalisches Regulationsvermögen, bestehend in der Hautgefässcontraction und in der consecutiven Verminderung der in der Haut circulirenden Blutmenge, zunächst den Contact des Blutes mit der Kälte und damit grösseren Wärmeverlust; je nach der Dauer und Intensität des Vorganges ist er recht verschieden. Bei genügender physikalischer Regulation ist er gleich Null, bei ungenügender oder versagender kann er sehr bedeutend werden; naturgemäss ist die Temperatur der Haut, die von der Kälte direct getroffen und mit Blut schlecht versorgt wird, stets erniedrigt.

Man hat sich lange darüber gestritten, ob die physikalische oder chemische Wärmeregulation für die Constanterhaltung der Eigentemperatur ausschlaggebend sei. Bei diesen Untersuchungen mussten alle willkürlichen Bewegungen, wie sie der Mensch bei intensiver Kälteeinwirkung fast automatisch vornimmt, als Wärmequellen ausgeschaltet werden. Die Discussion, an der sich Männer wie Zuntz, Röhrig, Pflüger, Voit, Senator, Speck betheiligt hatten, fand ihren Abschluss durch eine Arbeit Löwis[1]), der zeigte, dass gegenüber dem physikalischen Verhalten der Haut die chemische Regulation stark in den Hintergrund tritt. Bei geringer Wärmeentziehung sei die Compensation durch Einschränkung der Wärmeabgabe vollkommen, weniger vollkommen bei intensiver Wärmeentziehung. Alsdann vermag aber die chemische Wärmeregulation unter der Voraussetzung, dass das betreffende Individuum sich ruhig verhält, also nicht durch Muskelbewegungen Wärme producirt, den Verlust bei Weitem nicht auszugleichen. So weist Alles auf die ausschlaggebende Bedeutung der physikalischen Eigenschaften der Haut hin.

Es existiren aber auch eine Reihe von Thatsachen, die beweisen, dass Herabsetzung der Körpertemperatur durchaus nicht immer krank

1) Pflüger's Arch. Bd. 46. 1890.



macht oder dass bei eintretender Erkältungskrankheit in Wirklichkeit nicht immer eine solche vorhanden war. Die Frage ist eben die, ob in jedem einzelnen Fall eine solche nöthig ist, und ob sie in jedem Fall zu Erkältung führt. Diese Frage muss sicher verneint werden.

So berichtet Knoll[1]), dass er bei Kaninchen durch Infusion von kalter physiologischer Kochsalzlösung (3—4° C., meist zwischen 0—2° C.) die Rectaltemperatur innerhalb 107—150 Minuten um 12° bis auf 25° erniedrigen konnte. Er beobachtete dabei Herabsetzung der Schlagzahl des Herzens und Dehnung der Systole und bei rascher Erniedrigung der Bluttemperatur (etwa 1° in 10 Minuten) eine Verringerung der sonst bei Infusionen vermehrten Harnsecretion, aber keine Organveränderungen.

Einige abgekühlte Thiere Chodounsky's blieben trotz Wärmeverlust bis zu 5° C. gesund. Die Temperaturmessungen bei meinen eigenen später zu besprechenden Abkühlungsversuchen der Hinterbeine von Hunden lassen eine Herabsetzung der Körpertemperatur als Grundbedingung für das Zustandekommen einer Erkältungskrankheit kaum erkennen.

Bei langdauernden Operationen sinkt unter dem Einfluss der Narkose die Körpertemperatur oft bis auf 35°; trotzdem hören wir nur selten von postoperativen Erkältungskrankheiten, ist doch auch die Aetiologie der Pneumonie nach Laparotomie noch nicht aufgeklärt!

Auch vom bacteriellen Standpunkt liesse sich eine solche Annahme nicht aufrecht erhalten. Die menschenpathogenen Keime haben ihr Optimum bei Körpertemperatur; und nun sollen sie erst dann ihre Wirkung entfalten oder sich vermehren, wenn die Körpertemperatur unter dieses Optimum gefallen ist? Ein solches Doppelspiel treibt die Natur nicht. Der frühere Tod der abgekühlten und zugleich inficirten Versuchsthiere gegenüber den nicht abgekühlten ist gewiss auf die fortschreitende Abkühlung zurückzuführen, die auch für sich allein den Exitus herbeizuführen im Stande gewesen wäre. Solche Versuche haben mit Erkältung sicher nichts zu thun.

Von den vielen hierher gehörigen Thierversuchen will ich nur an den Pasteur'schen[2]) Milzbrandversuch an den normaler Weise gegen Anthrax immunen Hühnern erinnern, der Anfangs ganz falsch verstanden wurde. Die Hühner, deren Normaltemperatur bei 39° liegt, erlagen der Anthraxinfection erst, wenn sie auf 37° abgekühlt wurden. Der Effect der Abkühlung war allerdings eine Herabsetzung der Körpertemperatur, aber sie begünstigte oder ermöglichte die Infection lediglich dadurch, dass sie das Huhn auf das Temperaturoptimum des Milzbrandbacillus brachte. Die auf höherer Eigentemperatur beruhende Immunität des Huhns existirt nicht gegenüber Milzbrandbacillen mit einem Temperaturoptimum bei 40—41°, deren Züchtung zuerst Dieudonné[3]) gelang.

Von grosser Bedeutung für die Erkältungsfrage sind die Anpassungsversuche. Nachdem Rosenthal festgestellt hatte, dass der wiederholte

1) Arch. f. exp. Path. Bd. 36.
2) Bull. de l'acad. de méd. No. 12.
3) Arb. aus d. K. Gesundheitsamt. IX. 1894. S. 492.



Aufenthalt in überhitzten Räumen bei Weitem nicht mehr so unangenehm empfunden wird wie beim ersten Mal, zeigte Nasaroff[1]), dass gut genährte Thiere wiederholten Abkühlungen gegenüber schliesslich sich fast refractär verhalten; der anfängliche Temperaturverlust von ca. 3° C. nach eiskaltem Bad verminderte sich zusehends und betrug schliesslich höchstens noch 0,5°, wenn es überhaupt zu einem solchen kam. Diese Gewöhnung an Kälteeinwirkung, eine Umschreibung für Abhärtung, tritt bei schlecht ernährten Thieren niemals ein. Während Nasaroff glaubt, dass das Temperaturgleichgewicht hierbei durch die chemische Regulation aufrecht erhalten würde, sind Drurig und Lode[2]), welche die Ergebnisse Nasaroff's bestätigen konnten, gestützt auf ihre Respirationsversuche bei wiederholten kalten Bädern der Meinung, dass die verminderte Wärmeabgabe ausschlaggebend sei; sie sagen ausdrücklich, dass der Vorgang der Anpassung bei Hunden in physikalischen, nicht in chemischen Leistungen des Organismus zu suchen sei und dass er in naher Beziehung zu jenem Erscheinungscomplex stehe, den man als Abkühlung bezeichnet. Sie stellen sich vor, dass die durch Kälteeinwirkung hervorgerufene Hauptgefässcontraction längere Zeit bestehen bleibe und der Uebergang in den Zustand der Erweiterung immer etwas später erfolge.

An dieser Stelle seien auch die gewiss interessanten Untersuchungen von Fürst[3]) erwähnt über die anatomischen Vorgänge in der Haut nach wiederholter Application von Kälte. Beim Menschen wie beim Säugethier überhaupt fand er eine Verdickung der Epidermis bis auf das Achtfache, der Hauptsache nach bedingt durch starke Grössenzunahme der einzelnen Zellen, in zweiter Linie durch vermehrte Neubildung derselben. Das Corium blieb unverändert, an den Gefässen bestand nur Hyperämie, Exsudation war nicht vorhanden.

Es ist ausser Frage, dass diese für den Warmblüter experimentell bewiesene Anpassungsfähigkeit ebenso wie die durch wiederholte Kälteeinwirkung hervorgerufene Epidermisverdickung von immensem Werth sind; sie bilden die Grundlage dessen, was man Abhärtung nennt und sind ein mächtiger Schutz gegen Erkältung, speciell zeigt das Ausbleiben der Anpassung bei schlecht ernährten Thieren, für den Fall, dass es erlaubt ist, beim Thierexperiment gewonnene Erfahrungen auf den Menschen zu übertragen, warum Menschen von schwacher Constitution oder in schlechtem Ernährungszustand sich absolut nicht abhärten können und schon bei der geringsten Herabsetzung der Aussentemperatur intensiv frieren und frösteln. Ein „dickes Fell" schützt eben vor Mancherlei.

Wenn auch entsprechende Untersuchungen am Menschen fehlen, so spricht doch Alles dafür, dass die durch die Einwirkung des Erkältungsfactors bedingte Wärmeentziehung gering ist, von Ausnahmefällen abgesehen nur die Haut trifft und für die Erkältungsfrage nicht in ihrer die Körpertemperatur herabsetzenden Eigenschaft in Frage kommt, vielmehr in ihrem rein physikalischen Effect auf die Haut. Dieser äussert sich,

1) Virchow's Arch. Bd. 90.
2) Arch. f. Hyg. Bd. 39. 1900.
3) Ziegler's Beiträge. Bd. 24. 1898.



wie bekannt, in der Contraction der Hautgefässe. Die Folge ist die Verdrängung des daselbst circulirenden Blutes, eine Anämisirung der Haut. Die Zeitdauer dieser schwankt in uns unbekannten, individuellen, aber durch Uebung und Gewöhnung modificirbaren Breiten. Es ist nicht gesagt, dass dem Fortfall des Reizes die active Erweiterung der Hautgefässe, die Regulirung der Circulation auf dem Fuss folgen muss. Mit Bestimmtheit lässt sie sich erzielen, wenn wir sie nicht dem Organismus selbst überlassen, sondern wenn wir einen starken Gegenreiz anwenden. Bei langdauernder Einwirkung der Kälte kommt es zur Lähmung der Vasomotoren, zur passiven Dilatation.

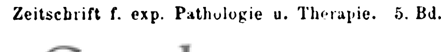
Winternitz hatte angenommen, dass das aus der Haut verdrängte Blut sich in die benachbarten Muskelgebiete ergiesse, doch haben neuerdings Ottfried Müller[1]) und sein Schüler Bruns[2]) durch pletysmographische Untersuchungen am Arm gezeigt, dass dies nicht der Fall sei. Vielmehr findet die Rückstauung nach den inneren Organen statt. Für das Lungengebiet und für das Gefässgebiet der Pia mater ist dies längst experimentell bewiesen. Rossbach und Aschenbrandt[3]) konnten an der Katze, deren Trachea bis zur Bifurcation freigelegt war, demonstriren, dass Application eines Eisumschlags auf das Abdomen zunächst eine raschest verschwindende Anämie, dann aber eine langanhaltende Hyperämie, verbunden mit reichlicher Schleimsecretion, hervorrufe; ersetzten sie den Eisumschlag durch einen heissen Ziegelstein, so verschwand diese Hyperämie, um mit dem Auflegen von Eis wieder zu erscheinen.

Die Versuche Schüller's[4]), der am Kaninchen bei Kälteapplication auf die Haut active Erweiterung der freigelegten Gefässe der Pia mater sah, wurden von Frédéric[5]) bestätigt.

Erfahrungsgemäss ist das Respirationsgebiet, von der Nase angefangen, der Hauptsitz der Erkältungskrankheiten. Man könnte daran denken, dass der Contact der Nasen- und vielleicht auch noch der Nasen-Rachenschleimhaut, bei aufgehobener Nasenathmung auch des Kehlkopfes, mit der kalten Luft die Ursache der Erkältungen sei. Sobald aber die eingeathmete Luft die Nase passirt hat, dürfte sie dank der vorwärmenden Function der Nase normaler Weise schon auf Körpertemperatur gebracht sein. Tritt ein Mensch in strenger Winterkälte in's Freie, so kommt es wohl innerhalb kurzer Zeit zu einer reichlichen Absonderung aus der Nase. Diese hat jedoch nichts mit einem Schnupfen zu thun; denn es fehlen nicht nur die bekannten Prodromalerscheinungen der Coryza acuta, sondern auch der Verlauf ist ein anderer. Das Secret ist dünnflüssig, wasserhell, beim Schnupfen zäh-schleimig und schliesslich eitrig. Diese auf rein vasomotorischen, nicht entzündlichen Vorgängen beruhende Hypersecretion nimmt mit dem Betreten eines temperirten

---

1) Leyden's Zeitschrift. December 1907.
2) Leyden's Zeitschrift. December 1907.
3) Monatsschr. f. Ohrenheilk. 1881.
4) Arch. f. klin. Med. Bd. 14. 1874.
5) Manipul. de phys. 1892.





Raumes ein rasches Ende. Bei ausgesprochener Mundathmung reagirt die Rachenschleimhaut beim Einathmen kalter Luft wie beim Genuss zu kalter Getränke mit Kälteschmerz und wie die Nasenschleimhaut mit vorübergehender Hypersecretion. Dass bereits vorhandene chronische Reizzustände, Entzündungen durch locale Kälteeinwirkung exacerbiren, dass Rachenkehlkopf- und Luftröhrenkatarrhe durch kalte Getränke, Champagner, Eis stets verschlimmert werden, ist als sicher anzunehmen.

Sänger und Sängerinnen sehen bekanntlich in der Einwirkung von kalter oder Zug-Luft unmittelbar nach einer anstrengenden Production ihren ärgsten Feind; sie suchen sich durch Ausschaltung der Mundathmung zu schützen, indem sie den Mund mit einem Taschentuch fast hermetisch abschliessen. Weit wichtiger ist es aber, den ganzen Körper zu schützen. Dass diese Kategorie von Menschen zu Laryngitiden besonders disponirt sind, lässt sich nach der herrschenden Anschauung mit der durch Anstrengung oder Ueberanstrengung geschaffenen localen Disposition im Larynx erklären. Dabei ist Erhitzung des Körpers kein unbedingtes Erforderniss. Schliesslich verweise ich für diese Frage auf die früher erwähnten Versuche von Heidenhain.

Wir müssen also auch für die mit der Aussenluft in directer Verbindung stehenden Organe annehmen, dass ihre Schädigung im Allgemeinen nicht auf directem Weg durch Einathmung kalter Luft erfolgt, sondern indirect durch Einwirkung des Kältefactors auf die Haut, gleichviel an welcher Stelle.

Das Respirationsgebiet erscheint mir für das Studium des Erkältungsproblems trotz seiner bevorzugten Stellung im Rahmen der Erkältungskrankheiten am allerwenigsten geeignet, und zwar aus dem einfachen Grunde, weil in den oberen Luftwegen stets pathogene, wenn auch nicht stets vollvirulente Keime vorhanden sind. So wenig in der grössten Mehrzahl der Fälle an der Mitwirkung der Bacterien gezweifelt werden kann, eben so wenig ist das Maass des Einflusses derselben abzugrenzen und zu fixiren, und es dürfte kaum jemals gelingen, im Experiment festzustellen, welcher Antheil in jedem einzelnen Falle von Erkältung der Kältewirkung oder dem Bacterium zukommt. Zwei weitere, von der Wirklichkeit abweichende Punkte, die bei der Beurtheilung der vorliegenden Versuche zur Vorsicht mahnen, sind die Art der Inficirung und Abkühlung der Versuchsthiere. Die Thiere werden mit Keimen bekannter Virulenz beschickt. Sind trotz der gleichen Giftigkeit die Resultate schon verschieden, indem die einzelnen mit derselben Kultur inficirten Thiere sich nicht gleichmässig verhalten, so ist ein Vergleich mit dem Alltäglichen auch deshalb nicht statthaft, weil die Inficirung vermuthlich mit mehr Keimen geschieht als in praxi, und weil wir Keime von bekannter Virulenz benützen, während uns von den im Einzelfall thatsächlich parasitirenden Bacterien wohl die Pathogenität, aber nicht die Virulenz bekannt ist.

Die Art und Weise, wie man die Abkühlung vornahm (Entfernung der Haare, Erniedrigung der Körpertemperatur um 10° C.), entspricht gleichfalls nicht der Wirklichkeit; die dadurch gesetzte Schädigung ist



an sich so gross, dass man sich über den Ausgang der Versuche nicht zu wundern braucht.

Wann die Keime, die für die Erkrankung in Frage kommen, sich ansiedeln, darüber lässt sich nichts Bestimmtes sagen. Sie können zur Zeit des Kältetraumas schon vorhanden gewesen sein, sie können sich kurz vorher oder nachher festgesetzt haben. Dass die Nase und auch die Mundrachenhöhle stets pathogene Keime enthält, ist längst festgestellt; weniger sicher und gewiss ist dies für die tieferen Respirationswege. Zwar sagt Dürk, dass die Lunge nicht das keimfreie Organ ist, für das man es gewöhnlich hält; aber dies ist nicht die Regel, und ich verweise auf die Mittheilungen von Fr. v. Müller, nach denen von anderer Seite vorgenommene Plattenimpfungen mit möglichst steril entnommenen Organtheilen negativ ausfielen. Ich erinnere auch an die bereits erwähnten Einspritzungsversuche mit virulenten Pneumokokken oder Pneumoniesputum in die Thiertrachea.

Ruhemann[1]) nimmt hypothetische, bis jetzt noch unbekannte, für die Erkältungskrankheiten specifische Keime an; er nennt sie kurzweg „Erkältungserreger“. Sie sollen im Respirationsgebiet stets vorhanden sein und entweder selbst oder durch ihre Toxine wirken.

Wenn wir also bei der Annahme bleiben, dass der latente Mikrobismus nur für die oberen Luftwege bewiesen ist, erhebt sich die Frage: wie wirkt die Erkältung auf diese Keime ein? Wodurch werden sie mobil? virulent? Wodurch wird die abgeschwächte Virulenz gesteigert?

Nur vereinzelt wird die Bedeutung des Kältemoments für völlig belanglos gehalten und Erkältung mit Infection identificirt (Chodounsky, Kisskalt). Andere Autoren (Schenk, Ruhemann, Kohnstamm) lassen immerhin eine, wenn auch nicht grosse oder gar ausschlaggebende Bedeutung desselben zu und sagen, dass für das Zustandekommen einer sogenannten Refrigerationskrankheit das Zusammentreffen zweier Componenten nöthig sei, der mikrobischen und physikalischen Componente. Ohne mich auf die Dürk'schen Versuche, die bekanntlich keine Bestätigung fanden, zu stützen, hoffe ich durch meine später zu schildernden Versuche einwandfrei zeigen zu können, dass die mikrobische Componente sicher nicht für alle Erkältungskrankheiten in Frage kommt, und dass es auch Erkältungskrankheiten ohne bacterielle Mitwirkung giebt.

Schon Runge[2]) hatte deutlich ausgesprochen, dass lediglich das Verhalten der Circulation nach Einwirkung der Kälte auf die Haut darüber entscheidet, ob eine Erkältung zu Stande kommt oder nicht. Allenthalben hält man daran fest, dass die Circulationsverschiebung, die unter dem Einfluss der Kältewirkung auf die Haut eintretende Hyperämie im Respirationsgebiet von einschneidender Bedeutung für die Entstehung von Erkältungen daselbst ist. Da nun Hyperämie an sich gesunde Organe nicht krank macht, so muss sie, wenn sie überhaupt Einfluss haben

1) Ist Erkältung eine Krankheitsursache und inwiefern? Thieme, Leipzig 1898.

2) Ziemssen's Arch. Bd. XII.



soll, in irgend einem Zusammenhang mit der Entwickelung und Thätigkeit der Bacterien stehen.

Während Hofbauer[1]) annimmt, dass sie zu vermehrter Ansiedelung, zu vermehrter Anschwemmung von Keimen führe, behauptet Kisskalt[2]) auf Grund von Versuchen, bei denen nach Durchschneidung von Nerven mit vasomotorischen Fasern (Ischiadicus) und sich anschliessender Injection von Bacterien gerade im Verbreitungsgebiet dieser Nerven eine arterielle Hyperämie und gleichzeitig eine auffallend starke Ansiedelung von Keimen entstand, dass es sich um eine locale Vermehrung handelt, begünstigt durch die bei der arteriellen Hyperämie im Gegensatz zur venösen gesteigerten Alcalescenz des Blutes, welche die Gewebe schädige und so den Boden für die Entwickelung der Bacterien schaffe, und weiterhin begünstigt durch die in hyperämischen Bezirken verbesserten Ernährungsbedingungen in Folge vermehrter Sauerstoffzufuhr.

Gegen die Annahme, dass diese Hyperämie die Entstehung von Erkältungskrankheiten im Respirationsgebiet begünstige und die Entwickelung und Virulenz der Bacterien steigere, hat man neuerdings die Bier'sche Lehre von der Hyperämie als Heilmittel in's Feld geführt, und dadurch eine völlig unbegründete Verwirrung hervorgerufen. Denn in Wirklichkeit besteht durchaus kein Widerspruch.

Bier ging von dem Gedanken aus, die Hyperämie sei zwar ein nützlicher Vorgang, aber so, wie sie auftrete, sei sie zu schwach, um Entzündungen erfolgreich hintanzuhalten. Deshalb verstärkte er sie. Während er ursprünglich nur die künstlich gesteigerte arterielle Hyperämie anwandte, musste er sich bald von der Ueberlegenheit der venösen (Stauungs-) Hyperämie überzeugen, weiterhin auch davon, dass die Anwendung der arteriellen Hyperämie bei acuten Entzündungen sehr viele Misserfolge brachte. Deshalb empfiehlt er bei acuten, resp. bakteriellen Erkrankungen die Stauungshyperämie, bei chronischen Entzündungen, resp. deren Folgezuständen die arterielle Hyperämie. Letztere wirkt resorbirend z. B. bei chronischen Gelenkentzündungen, erstere heilend auf Infectionskrankheiten. Die entzündliche Hyperämie ist nach Bier in letzter Linie nicht activ, sondern passiv[3]), der Entzündungsreiz verwandelt den anfänglich schnelleren Blutstrom allmählich in einen langsameren. Dann erst, wenn es zur Stromverlangsamung gekommen ist, beginnt die Auswanderung der Leukocyten, der Durchtritt von Serum, dann erst entfaltet die Hyperämie bei acuten Entzündungen ihre Heilwirkung.

Bier sucht auch die längstbekannte Thatsache, dass nach gewaltigen Anstrengungen, welche ja mit functioneller Hyperämie einhergehen, nicht selten Infectionskrankheiten an den überanstrengten Theilen entstehen, mit seiner Lehre in Einklang zu bringen und sagt, die functionelle Hyperämie in den durch Ueberanstrengung geschädigten Geweben sei eben nicht im Stande, die Entstehung jener Krankheiten zu verhindern; die Natur verwende ihre volle Kraft stets nur auf eine Function, in

1) Wiener klin. Wochenschr. 1899. No. 5.

2) Arch. f. Hyg. Bd. 39.

3) Bier, Hyperämie als Heilmittel. 6. Aufl. S. 227.



unserem Falle auf die Arbeit, und habe deshalb für die Abwehr von Erkrankungen nichts mehr übrig.

Dass Hyperämie nicht vor Infection, vor Entzündung schützt, dafür lassen sich auch Beispiele anführen. Ebenso selten, wie die Mamma in der Norm der Sitz von Infectionen ist, ebenso häufig entstehen Abscesse bei stillenden Frauen, und niemand zweifelt, dass die Mamma in der Lactationsperiode bereits hyperämisch ist. Dabei ist die künstlich gesteigerte Hyperämie, die Stauungshyperämie, rechtzeitig angewandt, das beste Heilmittel. Eine eben erst abgeheilte oder chronische Gonorrhoe flackert sehr oft nach Erectionen oder nach einem Coitus wieder auf, beides doch gewiss mit Hyperämie verbundene Zustände.

Aus diesen Ausführungen erhellt, dass die Bier'sche künstlich gesteigerte Hyperämie mit der durch Kälteeinwirkung auf die Haut im Respirationsgebiet entstehenden nicht das Geringste zu thun hat, und dass die Bier'sche Lehre in keiner Weise gegen die Anschauung, dass diese Hyperämie mit der Entstehung von Erkältungen im Zusammenhang stehe, verwerthet werden kann. Selbst wenn man diese Beziehung nicht anerkennen will, muss man mindestens zugeben, dass sie sicher kein Hinderniss bildet. Wenn also Strasser[1]) in Verneinung der Bedeutung der collateralen Hyperämie sagt, dass die Bakterien um so besser bekämpft würden, je mehr Blut dahin käme, je besser die Circulation in dem inficirten Gebiet aufrecht erhalten würde, so widerspricht dies geradezu der Bier'schen Lehre. Er nimmt dafür an, dass der Erkältungsfactor trophische Veränderungen in der molekularen Structur der Gewebe hervorrufe, so dass „die Zellen in ihrer protoplasmatischen Energie verändert, die normale Widerstandskraft nicht mehr entwickeln."

Menzer[2]), der in der Infection wohl ein wichtiges, aber nicht das wichtigste ätiologische Moment für die Erkältungskrankheiten sieht, spricht der Frühjahrswärme die Kraft zu, „chronische oder latente Leiden in ein acutes Stadium überzuführen" und so Erkältungen auszulösen. Er hat hauptsächlich die von den oberen Luftwegen ausgehenden Erkrankungen im Auge, aber auch Gelenkrheumatismus und Pneumonie. Besonders die Einathmung kalter Luft scheint ihm gefährlich, weil sie eine Anämie und Austrocknung herbeiführe. Auch bei Einwirkung von Kältereizen auf die Haut soll nach Menzer's unzulänglichen Untersuchungen an Menschen Anämie der Respirationsschleimhaut eintreten. Dieses Zurücktreten des Blutes von den oberen Luftwegen bewirke eine Verminderung der Widerstandsfähigkeit (Abnahme der Secretion, Zellauswanderung usw.) gegenüber den schon in Folge früherer Erkrankungen mehr oder weniger virulenten oder mehr oder weniger im Gewebe eingenisteten Bakterien. Diese verminderte Widerstandsfähigkeit lässt die Keime im Gewebe energischer vorwärtsdringen, die dann folgende Krankheit (Schnupfen, Angina und dergl.) sei der Ausdruck der „Heilreaction".

---

1) Strasser, Erkältung und Abhärtung. Deutsche Klinik. Bd. I. S. 624.

2) Menzer, Deutsche militär-ärztliche Zeitschrift. Heft I. 1908.



Menzer, gleichfalls unter dem Einfluss der falsch verstandenen Bier'schen Lehre stehend, verwechselt im Uebrigen auch die gewöhnliche Anämie mit der reflectorischen durch Gefässcontraction entstandene Blutleere. Dass eine solche die Entwicklung und das Vorwärtsdringen von Keimen begünstigt, müsste erst noch bewiesen werden.

Ruhemann[1]) versucht in einer staunenswerth fleissigen Arbeit die Erkältungskrankheiten, die nach seiner Auffassung als Infectionskrankheiten entweder versteckte Influenzen sind oder durch seine hypothetischen Erkältungserreger resp. deren Toxine bedingt werden, in Abhängigkeit von der Sonnenscheindauer, der baktericiden Kraft des Sonnenlichts zu bringen. Er liefert den statistischen Beweis für die altbekannte Wahrheit, dass das Wetter von grösstem Einfluss auf den Gesundheitszustand ist, dass an Tagen mit schlechtem Wetter, also auch mit relativ geringer Sonnenscheindauer Erkältungen häufiger sind. Er geht aber zu weit, wenn er auf Grund seiner Statistik eine Gesetzmässigkeit construirt. Sein Satz von dem umgekehrten Verhältniss der Morbidität zur Zahl der Sonnenscheinstunden lässt sich bei genauerem Studium seiner Tabellen aus diesen selbst widerlegen.

Eine Thatsache geht aus den bisherigen Darlegungen klar und deutlich hervor, nämlich die, dass es trotz zahlreicher und umfangreicher Arbeiten noch nicht geglückt ist, das Erkältungsproblem einwandfrei zu lösen. Die angestellten Versuche sind den thatsächlichen Verhältnissen auch entfernt nicht angepasst, so dass die Resultate grösstenteils nur mit Vorsicht gedeutet werden dürfen. Theoretische Erwägungen allein sind aber ebensowenig im Stande, Klarheit zu bringen. Wir haben die widersprechendsten Anschauungen kennen gelernt, von denen eigentlich keine recht befriedigen kann. Lode[2]) scheint die am meisten befriedigende Erklärung zu geben, wenn er sagt: „Den Erkältungskrankheiten liegen sicherlich nicht einheitliche Vorgänge zu Grunde. Vielfach spielen sie in das Gebiet der reflectorischen Secretionsstörungen, vielfach scheint ein bloss zufälliges Nacheinander von Erkältung und Erkrankung unser Urtheil zu trüben. In manchen Fällen dürften reflectorisch ausgelöste Veränderungen der Schleimhäute die Wucherung der Krankheitserreger begünstigen, zum Theil scheint jedoch die Erkältung eine directe Schädigung der Widerstandskraft des Körpers zu bedeuten.“ Wenn er fortfährt, „indem sie zur Herabsetzung der Eigenwärme führt,“ kann man ihm freilich nur für die selteneren Fälle zustimmen; umsomehr aber muss der Einfluss der veränderten Blutcirculation in Folge der Kälteeinwirkung betont werden, an dem wir für's Erste festhalten müssen.

Kürzer fixirt Strasser seinen Standpunkt: „Kälteeinwirkung kann auf trophischem oder vasomotorischem Wege zu Störungen in den Geweben führen und diese Störungen können entweder selbst Krankheitserscheinungen auslösen oder den Boden für bacteritische Infectionskrankheiten vorbereiten.“

1) Ist Erkältung eine Krankheitsursache und inwiefern? 1898.

2) Archiv f. Hygiene. Bd. 28.



Wie sich denken lässt, hat man auch Untersuchungen des Blutes vorgenommen und aus ihnen weitere Aufschlüsse zu erhalten versucht.

Die von Winternitz[1]) und seinen Schülern festgestellte Vermehrung der rothen Blutzellen unter dem Einfluss hydrotherapeutischer Proceduren ist keine wirkliche, absolute, sondern nach Winternitz auf eine Ueberschwemmung des Körpers mit Blutzellen aus solchen Organen zurückzuführen, in denen unter gewöhnlichen Bedingungen Stauungen, Anhäufung von Blutzellen stattfinde, und von wo unter günstigeren Circulationsverhältnissen die stagnirenden Zellen in den Kreislauf geworfen würden. Auch Friedländer machte lediglich die veränderte Vertheilung der Blutzellen in den verschiedenen Gefässprovinzen für die scheinbare Vermehrung verantwortlich.

Reineboth und Kohlhardt[2]), welche Kaninchen einfach mit den Händen oder auf dem Spannbrett fixirt fünf Minuten lang in Eiswasser untergetaucht hielten, fanden, dass diese Abkühlung (um 10—15 ° C.) die rothen Blutzellen des kreisenden Blutes schädigt und zu einer bereits während der Abkühlung beginnenden, verschieden lang dauernden Hämoglobinämie führt. Die Alteration der rothen Blutzellen drückt sich frühzeitiger im Hämoglobinverlust des Blutes aus als in der Verminderung der Zahl der rothen Blutkörperchen. Diese wird erst bei wiederholter Abkühlung erheblich beeinflusst, und es entsteht zuerst ein chlorotischer, dann ein anämischer Zustand.

Diese Befunde wurden von Grawitz[3]), der bei dieser Gelegenheit seine früheren Versuche nachprüfte, aufs schärfste angegriffen. Grawitz, der nur eine vermehrte Concentration des Serums, aber keine Hämoglobinämie feststellen konnte, führte die Resultate Reineboth's und Kohlhardt's auf mangelhafte Versuchsanordnung und Methodik zurück, doch fand, wie Zillesen[4]) berichtet, auch Nebelthau nach sehr heftigen Abkühlungen schwache Hämoglobinämie.

Für die Erkältungsfrage kommen diese Befunde, selbst wenn man die Autorität von Grawitz nicht anerkennen wollte, schon wegen der excessiven Abkühlung nicht in Frage; ebensowenig kann man sie, wie Strasser, mit der paroxysmalen Hämoglobinurie in Zusammenhang bringen, die nur bei Menschen, bei diesen aber schon durch Abkühlung eines Fingers oder einer Hand entsteht, und die sich nach Lichtheim am Thier experimentell bisher noch nicht hervorrufen liess.

Demnach spielen Veränderungen der Blutzellen in Folge der Kälteeinwirkung für die Genese der Erkältungskrankheiten keine Rolle. Von grösserer Bedeutung schienen die Resultate der entsprechenden serobiologischen Forschungen zu sein, wie solche von Lode, Nagelschmidt, Trommsdorff, Lissauer vorliegen.

---

1) Centralbl. f. innere Med. 1893. No. 49.

2) D. Arch. f. kl. Medicin. LXV. 1 u. 2. 1899.

3) Zeitschr. f. klin. Medicin. 1891. XXI. und Centralbl. f. innere Medicin. 1899. XXI.

4) Ueber Erkältung als Krankheitsursache. Marburg 1899.



Nagelschmidt[1]), der in der Ausschaltung der vorhandenen Abwehrvorrichtungen den Effect der Kältewirkung beim Zustandekommen von Erkältungen sieht, prüfte das Verhalten der hämolytischen und bactericiden Kraft des Kaninchenserums gegenüber Hammelblutkörperchen unter dem Einfluss der Abkühlung. Nachdem den Thieren Blut entnommen war, wurden sie 20—30, mitunter auch 45 Minuten lang bis an den Hals in Wasser von 5—7° C. untergetaucht gehalten, dann oberflächlich abgetrocknet und in den Stall gesetzt. Manche Thiere gingen bald darnach ein, andere blieben länger am Leben oder erholten sich ganz. Die Blutentnahme nach dem Bad fand zu verschiedenen Zeiten statt. Es zeigte sich bei der Mehrzahl der Thiere die hämolytische Kraft bedeutend herabgesetzt, so dass mitunter das Fünffache der vor der Abkühlung complett lösenden Dosis die gleiche Hammelblutkörperchenaufschwemmung nach der Abkühlung noch nicht complett löste. Nicht alle Versuche waren in gleicher Weise positiv, manchmal trat sogar der umgekehrte Effect ein, die hämolytische Kraft war erhöht. Nagelschmidt erklärt diese Erscheinung durch Regeneration, resp. Ueberproduction von Hämolysinen. Dabei fiel ihm „die starke Variabilität seiner Resultate analog den klinischen Beobachtungen am Menschen" auf, er constatirte die gleiche „individuelle Variabilität", also das, was man ebenso gut individuelle Disposition nennen kann.

Dasselbe Verhalten boten die Hämolysine von Kaninchen, die mit Hammelblut vorbehandelt waren.

Eine weitere Versuchsreihe machte Nagelschmidt an einem widerstandsfähigeren Thier, einer 25 kg schweren Ziege, die er bis an den Hals in einem Holzzuber mit Wasser bei 7—8° C. 30 Minuten lang hielt. Die Ziege war nach dem Bade völlig steif, zwei Stunden später völlig erholt. Auch in diesem Versuch kam es zu fast völligem Verlust der hämolytischen Fähigkeit bis zum Siebenfachen der vorher complett lösenden Dosis.

Bei dem 3 Tage später an demselben Thier wiederholten Versuch machte sich bereits die Gewöhnung geltend: die hämolytische Kraft war vor und nach der Abkühlung bedeutend stärker als beim ersten Versuch, das Befinden der Ziege nach dem Bade besser.

Die bactericide Fähigkeit (Bac. coli, Hühnercholera, Typhus, Staphylokokken und Streptokokken) war bald herabgesetzt, bald unverändert, bald vermehrt.

Ein Parallelismus zwischen hämolytischer und bactericider Function war nicht festzustellen.

Nagelschmidt war sich wohl bewusst, dass die intensive Art seiner Abkühlungen mit einer thatsächlichen Erkältung nichts zu thun hat; er überträgt seine Resultate nicht auf dieses Gebiet, sondern sucht bloss einen Beitrag zur Erklärung der Wirkung von Erkältungsmomenten für das Zustandekommen von Infectionskrankheiten zu liefern. Abhärtung, Gewöhnung ist für ihn „nichts Anderes als dauernde oder vermehrte

1) Beitr. z. kl. Med. 1904. (Festschr. f. Senator).



Production von Antikörpern gegenüber den Infectionserregern und deren Toxine."

Lode[1]) konnte keine Beeinflussung der bactericiden Kraft beim Meerschweinchen und Kaninchen constatiren.

Lissauer[2]) sah bei seinen in Wasser abgekühlten Kaninchen in fast allen Fällen eine zum Theil sehr bedeutende Abnahme der hämolytischen Fähigkeit; Erwärmung steigerte sie. Daraus gewinnt er „die Vorstellung, dass die Erhöhung oder Herabsetzung der Disposition, wie sie Abkühlung, bezw. Erwärmung des thierischen Organismus zur Folge hat, auf einer Vermehrung oder Verminderung der im Körper vorhandenen Schutzstoffe beruht." Zur Kritik dieser Vorstellung bedarf es nur des Hinweises darauf, dass Erkältungskrankheiten oft, nach manchen Autoren ausschliesslich, bei erhitztem Körper auftreten, also gerade in dem Zustande, in welchem nach Lissauer die Schutzstoffe erheblich verstärkt sind.

Trommsdorf[3]), der seine Kaninchen und Meerschweinchen in rasirtem oder geschorenem Zustande in Wasser oder durch Fesselung bei einer Aussentemperatur von 1—2° C. abkühlte, erhielt sowohl bei seinen bactericiden als auch bei seinen hämolytischen Versuchen nur negative Resultate. Dagegen stellte er eine starke Beeinträchtigung der Einwanderung und Fressthätigkeit der Leukocyten, der Lyse injicirter Bacterien fest, die er durch Mangel an Alexinen erklärt, was man zwar nicht beweisen könne, aber auf Grund anderer Untersuchungen doch anzunehmen berechtigt sei; es „versagten eben die Alexinquellen der durch die Abkühlung in ihrer Resistenz geschwächten Thiere."

Für Trommsdorf spielt Abkühlung dieselbe Rolle wie Ermüdung, Hunger oder längere Zeit fortgesetzter Alkoholgenuss, Factoren, welche die Empfänglichkeit für Infectionskrankheiten, zu denen er auch die Erkältungen zählt, erhöhen. Doch ist man sich auch hierüber nicht völlig einig, da z. B. französische Autoren die Widerstandskraft durch Hunger gesteigert fanden; was den Alkohol betrifft, so sah C. Fraenkel[4]) sowohl nach einmaliger als auch im Gegensatz zu Anderen nach mehrmaliger Darreichung einen günstigen Einfluss auf die specifisch bacteriolytischen Fähigkeiten.

So interessant diese Versuche auch sind, so beweisen sie meines Erachtens für die Genese der Erkältungskrankheiten selbst für den, der in den Erkältungen vorwiegend Infectionskrankheiten sieht, recht wenig. Wie bereits früher auseinandergesetzt, ist für das Zustandekommen von Erkältungen wesentliche Herabsetzung der Körpertemperatur durchaus nicht nöthig. Nagelschmidt wie auch Trommsdorf erzielen ihre Resultate aber nur bei einem Wärmeverlust, an dem ein Theil der Thiere sofort oder nachträglich zu Grunde geht. Dass unter solchen Bedingungen,

1) Arch. f. Hyg. 1897. Bd. 28.
2) Arch. f. Hyg. 1907. Bd. 63.
3) Arch. f. Hyg. 1906. Bd. 59.
4) Berl. kl. Wochenschr. 1905. No. 56.



die einen schweren Eingriff in die Lebensfähigkeit des Organismus bedeuten, auch die biologischen Eigenschaften des Blutes leiden müssen, ist ohne Weiteres verständlich; es bleibt aber bei den oft recht widersprechenden Resultaten mehr als fraglich, ob die Autoren bei einer der Wirklichkeit mehr angepassten Versuchsanordnung Aenderungen gefunden hätten, andererseits dürften Aenderungen im biologischen Verhalten, die so gering sind, dass sie sich durch die heutigen feinen Methoden nicht nachweisen lassen, keinen besonderen Einfluss auf das gesundheitliche Gleichgewicht ausüben.

Auffällig ist, dass Trommsdorf überhaupt keine Aenderung der bactericiden Kraft feststellen konnte; um so überraschender ist es, dass er in dem Verhalten der Säfte das Wesentliche auch für die Entstehung der Erkältungskrankheiten sieht. Er betrachtet „die arterielle Hyperämie einzelner Körpertheile, beziehungsweise der Schleimhäute, nur als die Resistenzherabsetzung unterstützende, deshalb in diesen Fällen nicht minder wichtige Factoren.“ Man kann ihm kaum beistimmen, wenn er der Abkühlung der Haut, so wie sie zu Erkältungen führt, die gleiche Bedeutung wie dem Hunger und der Uebermüdung zuspricht. Diese beiden Zustände führen zu abnormen Vorgängen im Körper, zu einem Mehrverbrauch ohne genügenden Ersatz, zur Verminderung der Blutalcalescenz, zu einer Acidosis, zu einer thatsächlichen Herabsetzung der hämolytischen und bacteriolytischen Kraft des Blutes. Solche Veränderungen kann man von den oft recht geringfügigen zur Erkältungskrankheit führenden Kälteeinflüssen nicht erwarten.

Wie man sich vollends die Wirkung „des Versagens der Alexinquellen, der Beeinträchtigung der Einwanderung und Fressthätigkeit der Leukocyten“ auf jene Erkältungskrankheiten vorstellen soll, die nicht durch Bacterien oder deren Toxine, sondern einzig und allein durch vasomotorische Störungen, Veränderungen der Blutversorgung hervorgerufen werden, vermag man schlechterdings nicht zu sagen.

Nicht einmal die Frage der Disposition ist durch diese Versuche geklärt. Dass eine solche auch bei Erkältungen eine grosse Rolle spielt, scheint mir über allen Zweifel erhaben. Wie anders soll man es sonst erklären, dass trotz gegebener Infectionsmöglichkeit (latenter Mikrobismus) und trotz gleichzeitigem Kältetrauma nicht in jedem Fall eine Erkältung eintritt? Nagelschmidt spricht ja auf Grund seiner so verschiedenartigen Resultate auch von dieser individuellen Variabilität, ohne sie erklären zu können. Diese ist nichts Anderes als der gemeinhin Disposition genannte Zustand, der durch die Constitution des Individuums bedingt, aber auch erworben sein kann. Worauf er beruht, wissen wir noch immer nicht mit Bestimmtheit, für die Erkältungen spielt zweifellos die Beschaffenheit und das Verhalten der Vasomotoren eine grosse Rolle. Dies geht schon aus den früher erwähnten Anpassungsversuchen, aus der Möglichkeit der Abhärtung hervor. Freilich wird letztere nie eine absolute sein, sie kann sogar durch das, was wir Verweichlichung nennen, wieder verloren gehen; die Verweichlichung macht sich alsdann in einer Ueberempfindlichkeit der Haut gegenüber den geringsten

Schwankungen der Aussentemperatur geltend und führt beim geringsten Anlass zu Erkältungen. Lernt die Haut gewisse Kältereize nicht empfinden oder rasch ausgleichen, so ist sie abgehärtet; darin sehen wir den besten Schutz, der Mangel dieser Fähigkeit bedeutet eine stete Gefahr. Was sollen da die Complemente? die Alexine?

Die Disposition kann allgemeiner, den ganzen Körper treffender Natur sein, bei vielen Menschen ist sie lokaler Art und zwar in der Weise, dass ein bestimmtes, früher schon einmal erkranktes Organ oder ein Körpertheil als locus minoris resistentiae immer wieder allein auf den Erkältungsreiz reagirt. Dabei ist die Wirkung eine so prompte, innerhalb weniger Stunden oft ohne jede Prodromalerscheinungen auftretende, dass man sich bei der Schnelligkeit der Entwicklung beim besten Willen nicht einen Einfluss von Bakterien oder deren Toxinen vorstellen kann (manche Fälle von Schnupfen, Darmkatarrhe, Ischialgie, Muskelrheumatismus).

Auch die Vertreter des extrem bakteriellen Standpunktes sahen diese Lücke in der Kette der Beweise für ihre Auffassung und damit die Nothwendigkeit der Annahme einer Disposition. Fick[1]) sieht sie in einer latent bereits vorhandenen Krankheit, welche durch die Erkältung in eine manifeste verwandelt wird, Ruhemann[2]) in der Anwesenheit der pathogenen Keime, und Kisskalt endlich in der durch die Kälteeinwirkung auf die Haut entstehenden Hyperämie der inneren Organe. Was also Ruhemann für Disposition hält, ist für Kisskalt die Ursache der Erkältungskrankheit und umgekehrt; kein Wunder, wenn keine dieser Definitionen Beifall findet. Leider vermögen auch wir keine Erklärung zu geben; doch giebt uns dieser Umstand keineswegs die Berechtigung, eine Erscheinung, die sich jedem denkenden Menschen täglich von Neuem aufdrängt, weil unerklärbar, als bedeutungslos zu betrachten.

Aus demselben Grunde ist es durchaus nicht angängig, wie es von verschiedenen Seiten geschieht, zu behaupten, dass Kälteeinwirkung für sich allein unmöglich krank machen könne. Das Respirationsgebiet kann wegen des latenten Microbismus, wegen der steten Communication mit der keimhaltigen äusseren Luft zur Entscheidung dieser Frage gar nicht herangezogen werden; denn so wenig wie man den Einfluss der Bakterien hier bestreiten kann, ebenso wenig ist man im Stande, ihn abzugrenzen und zu fixiren. In anderen Gebieten sind aber Erkrankungen im Anschluss an Kältetraumen völlig eindeutig beobachtet. So pflegte Leube in seinen Vorlesungen stets zu erzählen, dass er einmal gelegentlich einer Eisenbahnfahrt im Winter am offenen Fenster gesessen und dass einige Stunden später an der dem Zugwinde zugekehrten Gesichtshälfte eine bald vorübergehende Facialislähmung aufgetreten sei. Für den Muskelrheumatismus gilt Erkältung gleichfalls als Ursache. Ruhemann selbst hält hier Bakterienwirkung für ausgeschlossen und nimmt Toxine seiner hypothetischen Erkältungserreger als Aetiologie an;

1) Ueber Erkältung. 1887. Zürich.
2) S. 82.



möglich, dass Untersuchungen von Kraske[1]) hier eine acceptable Erklärung geben; er fand nach wiederholter Kälteeinwirkung auf quergestreifte Muskeln eigenthümliche Veränderungen; nämlich massenhaften Zerfall der contractilen Substanz und lebhafte Regenerationsvorgänge in der Umgebung, so dass an Stelle der Muskulatur mehr oder weniger Narbengewebe tritt. Leyden-Goldscheider[2]) sagen, dass „die Bedeutung der Erkältung für die Entstehung gewisser Rückenmarkserkrankungen nicht in Abrede gestellt werden kann.“ Ferner hält die Klinik allenthalben, gestützt auf die Erfahrungsthatsachen, unentwegt daran fest, das Erkältung und zwar Durchnässung zu einer acuten parenchymatösen Nephritis führen kann. Freilich lagen bisher einwandfreie experimentelle Belege nicht vor; aber wie oft fanden gerade in der Medicin längst feststehende empirische Beobachtungen erst sehr spät ihre wissenschaftlich begründete Bestätigung!

Nur Lassar, R. Winternitz und Zillessen hatten bei ihren Abkühlungsversuchen Nierenveränderungen gefunden. Wie früher erwähnt, constatirte Lassar bei seinen Kaninchen Albuminurie und daneben spärliche Ausscheidung von hyalinen Cylindern. Die Albuminurie dauerte bald nur einige Tage, bald wochen- und monatelang, ja manchmal bis zum Tode. Mikroskopisch waren interstitielle Entzündungen vorhanden, vorwiegend in Nieren und Leber, aber auch in Lunge, Herz und sogar in den Nervenscheiden. „Das Parenchym der entzündeten Organe selbst war ohne jede Veränderung geblieben. Nirgends hatte der geringste Zerfall oder eine Degeneration Platz gegriffen, dagegen waren die Gefässe, namentlich in Lunge und Leber oft enorm dilatirt, die Arterien mit thrombotischen Massen angefüllt.“ Die gleichen Resultate erhielt Lassar auch bei nicht enthaarten Kaninchen und Hunden in den allerersten Lebensmonaten bei sonst gleichbleibender Versuchsanordnung.

R. Winternitz[3]) constatirte bei seinen vergleichenden Untersuchungen über Firnissung und Abkühlung sehr oft, wenn auch nicht immer, Albuminurie, Ausscheidung von granulirten und Epithelcylindern. Je länger die Thiere am Leben erhalten werden konnten, um so intensiver war die pathologische Beschaffenheit des Nierensecretes. Hin und wieder zeigten die Nieren Veränderungen und zwar im Ganzen stärker, wenn der Abkühlungstod später eingetreten war: trübe Beschaffenheit der gewundenen und Schleifenkanälchen, Quellung der Epithelzellen, geringere Färbbarkeit der Kerne und sehr vereinzelt Kern- und Epithelnekrose, Veränderungen, welche Winternitz durch künstliche Abkühlung der Niere ebenfalls, wenn auch in anderer Localisation und Stärke zu erzielen vermochte.

Zillessen[4]) fand bei 13 bis auf 28 ° C. abgekühlten Kaninchen nur 3 Mal Nierenveränderungen, E. Fischl[5]) überhaupt keine.

Es leuchtet ohne Weiteres ein, dass diese Versuche einer Kritik be-

1) Cit. nach Samuel, Eulenb. Realencyklop.
2) Nothnagel, Handbuch X. S. 189.
3) Archiv f. experim. Pathol. Bd. 33.
4) Erkältung als Krankheitsursache, Inaug.-Dissert. Marburg. 1899.
5) Zeitschr. f. Heilkunde. Bd. XVIII. 4.



züglich ihrer Beweiskraft für die Erkältungsnephritis nicht Stand zu halten vermögen.

Zunächst ist es auch hier wieder die die Thiere z. Th. dem Erfrierungstod nahe bringende Versuchsanordnuug, welche eine Parallele mit Erkältung ausschliesst. Dann aber muss den Lassar'schen Versuchen gegenüber betont werden, dass Albuminurie und Vorhandensein hyaliner Cylinder, noch dazu beim Kaninchen, das oft schon normaler Weise Albumin ausscheidet, noch keine acute parenchymöse Nephritis bedeutet. Dass eine solche auch thatsächlich nicht vorlag, geht aus dem Obductionsprotokoll klar hervor, in dem ausdrücklich vermerkt ist, dass das Parenchym der entzündeten Organe ohne jegliche Veränderung geblieben war. Die interstitiellen Entzündungen, die Lassar in allen Organen, sogar im Herz und in den Nervenscheiden gefunden hat, haben gewiss keine Beweiskraft. Man muss eben auch bedenken, dass das Bindegewebe besonders beim Kaninchen schon normaler Weise reichlicher entwickelt ist als beim Menschen. Auch wäre es möglich, dass durch das Festhalten der Thiere bis zum Halse im kalten Wasser, was ja nicht anders möglich ist, als durch Umspannen und Compression des Thorax mit den Händen, die Albuminurie erzeugt oder doch beeinflusst wurde, analog den Compressionsversuchen Schreiber's[1]) am Menschen.

Die R. Winternitz'schen Versuche haben mit Erkältung überhaupt nichts gemeinsam, die Thiere gingen an progredienten Wärmeverlust zu Grunde, erfroren. Auch die Experimente Zillessen's sind nicht ohne Weiteres als beweiskräftig anzusehen. Ebensowenig liefern meine eigenen ersten Versuche in dieser Richtung einen experimentellen Beweis. Ich hatte damals beim Hunde eine Niere in Narkose freigelegt und mit Eisstückchen gekühlt. Da diese Versuche bisher noch nicht in extenso publicirt worden sind, mögen sie hier Platz finden:

I. Versuch.

Hund No. 8[2]), weiblicher Foxterrier, ca. $^3/_4$ Jahre alt, Gewicht 13 Pfund 100 g.

19.—20. 3. 07. 300 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Kein Albumen, kein Zucker.

20.—21. 320 ccm Urin, 1019 spec. Gew. Ohne Befund.

Am 21. Nachmittags 5 Uhr wird in Morphium-Aethernarkose die rechte Niere durch Schnitt vom unteren Rand der 12. Rippe nach abwärts und aussen freigelegt. In einem dünnen Gazebeutel werden Eisstückchen auf die Niere gebracht und bleiben 25 Minuten liegen, das sich bildende Eiswasser wird ununterbrochen mit Gazetupfer aufgesaugt und entfernt. Nach Beendigung der Operation Einstreuen von etwas Jodoform, Naht; Heilung per primam, glatter Verlauf.

21.—22. Kein Urin, kein Husten, hat sich Abends bereits erholt; ist am 22. völlig munter, säuft 300 ccm Milch + 300 ccm Wasser. Temp. am 22. 38,40° C.[3])

22.—23. 270 ccm Urin, 1041 spec. Gew. Thier sehr munter, frisst gut. Wunde nirgends druckempfindlich, heilt gut. Albumen +, im Sediment hyaline und granulirte Cylinder, Nierenepithelien, ganz vereinzelte Erythrocyten. Temp. am 23. Abends 39,3° C.

---

1) Archiv f. experim. Pathol. Bd. 19 u. 20.

2) Hund 1—7 waren Uran-nephritisch.

3) Die normale Temperatur des Hundes schwankt zwischen 38 und 39° C.



23.—24. 100 ccm Urin, 1050 spec. Gew. Munter, frisst alles auf. Albumen + stark, hyaline, granulirte Cylinder, Nierenepithelien und vereinzelte Erythrocyten; hustet nicht. Temp. am 24. Morgens 39,8° C.

24.—25. 310 ccm Urin, 1028 spec. Gew. Hat aufgefressen, zittert heftig. Temp. 38,8° C. Urin stark blutig, Albumen + stark, ebenso Blutprobe (Quajaktinct. + H_2O_2), alle möglichen Cylinder, Nierenepithelien, massenhaft Erythrocyten auch Leukocyten.

25.—26. 250 ccm Urin, 1028 spec. Gew. Urin nicht mehr so dunkel, sonst derselbe Befund. Temp. am 26. Morgens 38,9° C., Abends 39,2° C. Gewicht 12 Pfund 170 g. Hustet nicht.

26.—27. 160 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Albumen +, Erythrocyten +, granulirte und hyaline Cylinder, Nierenepithelien.

27.—28. 225 ccm Urin, 1035 spec. Gew. Status idem. Gewicht 11 Pfund 450 g.

28.—29. 220 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Noch $^1/_2$ pM. Albumen; Blutprobe stark +; alle möglichen Nierenbestandtheile.

29.—30. 300 ccm Urin, 1024 spec. Gew. Noch $^1/_2$ pM. Albumen; Blutprobe stark +; alle möglichen Nierenbestandtheile.

30.—31. 320 ccm Urin, 1023 spec. Gew. Noch $^1/_2$ pM. Albumen; Blutprobe stark +; 11 Pfund; Thier ist munter, Nahrungsaufnahme gut.

31. 3.—1. 4. 280 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Albumen +, reichlich hyaline und granulirte Cylinder, dagegen Erythrocyten vereinzelt.

1.—2. 700 ccm Urin, 1022 spec. Gew. 1 pM. Albumen, sonst unverändert.

2.—3. 370 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Spur Albumen, vereinzelte Cylinder.

3.—4. 575 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Spur Albumen, vereinzelte Cylinder. Gewicht 9 Pfund 400 g. Wird am 4. getödtet.

Sectionsprotokoll (Prof. Westenhöffer): Kein Hautödem; bei Eröffnung der Bauchhöhle Organe in normaler Lage, kein Ascites. Peritoneum glatt, feucht, glänzend; Magen, Darm, Leber, Milz ohne Befund.

Rechte Niere: Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, von graubrauner Farbe, Venae stellatae gut sichtbar. Auf dem Durchschnitt Rindenschicht von Marksubstanz scharf abgesetzt. Die Rindenschicht ist von bräunlich-rother, gegen die Marksubstanz zu von violett-rother Farbe. Die Glomeruli sind als rothe Pünktchen deutlich zu sehen. Marksubstanz fast weissgrau, ungemein feucht. Im unteren Abschnitt ganz feine Kalkinfarcte (?) und verfettete Cylinder.

Linke Niere bietet den gleichen Befund.

Lunge ohne Besonderheit. Herz schlaff.

Mikroskopisch in beiden Nieren ausgedehnte trübe Schwellung, starke Verfettung in den geraden und gewundenen Kanälchen, die Kerne, da, wo sie vorhanden sind, undeutlich, an manchen Stellen gar nicht gefärbt, Glomeruli unverändert.

II. Versuch.

Hund 9, graues, männliches Thier, ca. 1 Jahr alt, 23 Pfund 400 g.

23.—24. 3. 07. 350 ccm Urin, 1017 spec. Gew. Kein Albumen, kein Zucker.

24.—25. 330 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Kein Albumen, kein Zucker. Am 25. Nachmittags 5 Uhr Freilegung der rechten Niere in Narkose, Kühlung mit Eis 25 Minuten, Jodoformpulver. Naht.

25.—26. Kein Urin, das Thier schleppt die Nachhand nach, frisst aber gut.



26.—27. 350 ccm Urin, 1048 spec. Gew. Albumen + schwach, Erythrocyten und Leukocyten in mässiger Menge, hyaline und granulirte Cylinder, frisst wenig. Abendtemp. 39,3° C. (trank 300 ccm Wasser).

27.—28. 460 ccm Urin, 1016 spec. Gew. Albumen + (stärker), Erythrocyten, Leukocyten, Nierenepithelien, alle Arten Cylinder. Kann wieder gut gehen, macht aber matten Eindruck und frisst wenig. Gewicht 22 Pfund 150 g; trank 300 ccm Wasser.

28.—29. 400 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Urinbefund unverändert; frisst nicht, macht einen kranken Eindruck, an der Wunde ist nichts fühlbar.

29.—30. 250 ccm Urin, 1024 spec. Gew. Derselbe Urinbefund. Deutliche Fluctuation in der Umgebung der Wunde, deshalb wird das Thier getödtet.

Sectionsprotokoll (Prof. Westenhöffer): Beim Oeffnen der vernähten geschlossenen Wunde entleert sich reichlich leicht blutig gefärbter, nicht stinkender Eiter. Nach Eröffnung der Bauchhöhle Bauchorgane in normaler Lage, keine Flüssigkeitsansammlung. Peritoneum glatt und spiegelnd, feucht. Geringe Injection der Gefässe im Bereich des Ileum, Serosa feucht, glatt und spiegelnd. Magen, Darm, Leber, Milz ohne Besonderheit.

Rechte Niere: An der Hinterfläche der Nierenkapsel im unteren Drittel eine Abscesshöhle deutlich erkennbar. Kapsel leicht abziehbar. Die Niere selbst zeigt sich an der entsprechenden Stelle etwas verfärbt. Auf dem Durchschnitt ist diese Verfärbung kaum sichtbar, dagegen sieht man in der Rinde entsprechend den Kanälchen zahlreiche gelbliche Streifen. Die Marksubstanz bietet nichts Besonderes.

Linke Niere zeigt auf der Oberfläche ca. 8—10 stecknadelkopfgrosse Pünktchen von grauer Farbe und weisslichem Centrum. Auf dem Durchschnitt wie die rechte Niere.

Mikroskopisch: Glomeruli intact, die Kanälchen zeigen ziemlich gleichmässig fast überall eine geringe Schwellung und Trübung der Epithelien. Die Kerne sind erhalten. In den geraden Kanälchen und theilweise in den Henle'schen Schleifen eine gleichmässige Fettinfiltration.

An beiden Nieren derselbe Befund.

III. Versuch.

Hund 10, männlicher Terrier, 3/4 Jahr alt, 14 Pfund.

2.—3. 4. 07. 320 ccm Urin, 1021 spec. Gew. Frei von Albumen und Zucker. Am 3. 4. Abends Freilegung der rechten Niere in Narkose, Kühlung 25 Minuten lang, Naht.

3.—4. 170 ccm Urin, 1045 spec. Gew. Albumen stark positiv, Erythrocyten, Leukocyten, einige Nierenepithelien; munter, frisst gut.

4.—5. 460 ccm Urin, 1023 spec. Gew. Hat am 4. 4. 500 ccm Milch mit 10 g NaCl erhalten. Albumen + stark, hyaline, granulirte und Epithelcylinder, Nierenepithelien. NaCl-Ausscheidung = 9,499 g. P_2O_5 = 0,6072 g.

5.—6. Erhält am 5. wiederum 500 ccm Milch + 10 g NaCl, ist munter, frisst gut. 370 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Albumen 1/2 pM. Essb. Urinbefund wie bisher. NaCl = 9,7828; P_2O_5 = 0,3737. Gewicht 13 Pfund 150 g.

6.—7. Am 6. 4. 10,0 g NaCl und 500 ccm Milch; munter. 520 ccm Urin, 1026 spec. Gew. Urinbefund unverändert. NaCl = 12,064, P_2O_5 = 0,4472.



7.—8. Erhält am 7. 10,0 g NaCl, hat sein Milchgefäss umgestossen, so dass sich Milch dem Urin beimengte. 210 ccm Urin, 1032 spec. Gew. Macht einen kranken Eindruck.

8.—9. Erhält am 8. 10 g NaCl. 280 ccm Urin, 1032 spec. Gew. $^1/_4$ pM. Albumen Essb., Cylinder. NaCl = 7,0644, P_2O_5 = 0,3164.

9.—10. Am 9. 10 g NaCl. 410 ccm Urin, 1032 spec. Gew. Befund wie gestern. NaCl = 10,9308; P_2O_5 = 0,4510.

10.—11. Am 10. 4. 10 g NaCl, Diarrhoe, Koth im Urin.

11.—12. 260 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Albumen +, vereinzelte Cylinder und vereinzelte Erythrocyten, NaCl = 7,2384; P_2O_5 = 0,4102. Gewicht 12 Pfund 150 g. Am 12. 4. getödtet.

Sectionsprotokoll (Prof. Westenhöffer): Operationswunde gut verheilt. Im Abdomen keine Flüssigkeit; Organe in normaler Lage. Magen, Darm, Leber, Milz ohne Befund.

Linke Niere weich, Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche glatt, von braunröthlicher Farbe, hellere und dunklere Parthien wechseln ab. Auf der Schnittfläche zeigt sich folgende Schichtung: äusserste Zone röthlich, etwa $2^1/_4$ mm breit, dann folgt nach innen eine gelblich gefärbte, theilweise etwas streifige Zone, dann wieder eine hellere, röthliche, die den Uebergang zur Marksubstanz bildet. Diese beiden Schichten sind 1—2 mm breit. Dann folgt eine breite, weissliche Zone, während unmittelbar am Nierenbecken wieder eine röthliche, streifige Zone einsetzt. In der äussersten Schicht sind feine punktförmige rothe Flecken (Hämorrhagien!). Schnittfläche feucht.

Rechte (abgekühlte) Niere: Kapsel leicht abziehbar, Oberfläche glatt, Färbung wie links, im Ganzen ist die Rinde trübe und die Schichtung nicht so scharf abgegrenzt wie links.

Acute parenchym. Nephr. beiderseits (hämorrhagisch).

Lunge ohne Befund, Hypertrophie des rechten und linken Ventrikels. (?)

Die mikroskopische Nierendiagnose fehlt.

IV. Versuch.

Hund 12, männlicher Spitz, $^3/_4$ Jahr, Gewicht 14 Pfund 100 g.

17.—18. 10. 07. 320 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Kein Albumen, kein Sacharum. Am 18. 10. Vormittags $^1/_2$11 Uhr Freilegung der rechten Niere, Kühlung mit Eis 20 Minuten lang. Temperatur vor der Narkose 38,2° C., am Ende der Abkühlung 35,9° C.; erwacht beim Nähen der Wunde aus der Narkose, 10 Minuten später Schüttelfrost.

18.—19. Kein Urin, frisst gut, hat aber seine frühere Munterkeit noch nicht wiedererlangt.

19.—20. 240 ccm Urin, 1016 spec. Gew. Albumen +, hyaline und granulirte Cylinder, Nierenepithelien, einige Erythro- und Leukocyten; ist munter, hat alles aufgefressen.

20.—21. Kein Urin, hat nicht aufgefressen.

21.—22. 160 ccm Urin, 1021 spec. Gew. Albumen +, alle Arten Cylinder, Blut +. Gewicht 13 Pfund 400 g.

22.—23. 300 ccm Urin, 1019 spec. Gew. Viel Albumen, viel Blut, alle Arten Cylinder; Nierenepithelien.



23.—24. 210 ccm Urin, 1026 spec. Gew. Viel Albumen und Cylinder, Blutprobe (Quajak + H_2O_2) stärker als an den vorausgegangenen Tagen.

24.—25. 50 ccm Urin, 1032 spec. Gew. (Temp. 39,5° C.) 1 pM. Albumen Essb., alle Arten Cylinder, massenhaft Erythrocyten (schwere hämorrhagische Nephritis).

25.—26. 160 ccm Urin, 1035 spec. Gew. Urinbefund wie gestern. Am 26. 10. wird das Thier durch Chloroforminjection ins Herz getödtet.

Sectionsprotokoll (Oberarzt Dr. Ruge, pathol. Institut, Moabit). Beim Eröffnen der Bauchhöhle nichts Besonderes, kein Ascites, Organe in normaler Lage, Peritoneum feucht, glatt, glänzend. Leber, Milz, Magen, Darm ohne Besonderheit.

Linke Niere: Beim Einschneiden entleert sich reichlich Blut. Auf der Oberfläche zeigt sich eine fleckige, theilweise dunkelblaurothe, theilweise gelbliche Färbung, die anscheinend durch verschiedenen Blutgehalt hervorgerufen ist. Maasse 22 : 51 : 19. Die Rinde ist auf dem Durchschnitt 5 mm breit, zur Hälfte dunkelblauroth, zur Hälfte gelblich gezeichnet, mit sehr deutlicher Zeichnung der geraden Canälchen und Gefässe. Zwischen beiden Zonen befindet sich eine ungleichmässige, dunkelgraurothe Schicht. An die Rinde schliesst sich eine 2 mm breite, röthliche, streifige Zone an, worauf die weissliche, gegen die Papille zu röthlich gestreifte Marksubstanz folgt. Der ganze Querschnitt der Niere zeigt deutliche Streifung.

Rechte Niere ist im Ganzen etwas weniger blutreich, die Zeichnung der Oberfläche ist dieselbe wie links. Maasse 23 : 50 : 19. Die Rinde ist etwa 5 mm dick, von etwas hellerer Farbe wie links, namentlich die intermediäre Schicht ist schwächer angedeutet wie links. Die übrigen Schichten stimmen mit den bei der linken Niere beschriebenen Veränderungen überein.

Lunge frei, im Herzbeutel Blut, am Herzen nichts.

Mikroskopischer Befund beider Nieren (Prosector Dr. Illing, thierärztliche Hochschule): fettige Degeneration mit Nekrose der Epithelien einzelner Abschnitte der Tub. contorti und recti; theilweise Desquamation der abgestorbenen Epithelien. Starke Füllung sämmtlicher Capillaren. Nierenkörperchen, bis auf die starke Füllung der Gefässschlingen, und Zwischengewebe unverändert.

Bei der Besprechung dieser Versuche, von denen der zweite wegen des paranephritischen Abscesses als unrein zu bezeichnen ist, muss von vornherein betont werden, dass sie mit Erkältung nichts zu thun haben. Was sie beweisen, ist die Thatsache, dass Kälte direct auf die Niere gebracht nicht eine einfache Degeneration hervorruft, sondern einen progredienten, echt entzündlichen Process — Unter ähnlichen Bedingungen führt übrigens auch Hitze (Ignipunctur) zu Schädigungen der Niere —, wie er in seinem klinischen und mikroskopischen Bild für die acute parenchymatöse Nephritis charakteristisch ist. Die heftigen Nierenblutungen konnten

mit paroxysmaler Hämoglobinurie nicht verwechselt werden. Denn das Sediment enthielt massenhaft rothe Blutzellen, ausserdem aber setzten die Blutungen erst einige Tage nach der Abkühlung ein, während die paroxysmale Hämoglobinurie sich fast unmittelbar an die Kälteeinwirkung anschliesst.

Dass die Entzündung trotz einseitiger Abkühlung an beiden Nieren, noch dazu in gleicher Stärke, auftrat, hatte für den ersten Moment etwas Ueberraschendes. Doch ist diese Reflexwirkung bei paarigen Organen längst bekannt: das synchrone Verhalten beider Pupillen des gesunden Individuums ist eine so regelmässige Erscheinung, dass Abweichungen als wichtige Symptome aufgefasst werden. Samuel[1]) berichtet, dass, wenn eine Hand in kaltes Wasser gesteckt wird, auch die andere sich etwas abkühlen soll, und bringt man das eine Ohr eines Kaninchens in heisses Wasser, so erweitern sich auch die Gefässe des Ohres an der anderen Seite. Für diesen inneren Zusammenhang ist speciell für die Niere die Steinniere ein schlagender Beweis: trotz einseitiger Steinbildung kann es zu völliger Anurie kommen. So glaube ich, dass man auch in unseren Fällen die Miterkrankung der linken als reflectorisch entstanden annehmen muss, umso mehr als die Krankheitsursache lediglich durch Beeinflussung der Blutcirculation in der Niere gewirkt hat, deren zarte, empfindliche Epithelien Ernährungsstörungen nicht lange Widerstand zu leisten vermögen. Auf welche Weise Ernährungsstörungen in der Niere zur Entzündung führen, muss später noch erörtert werden. Posner[2]) neigt zur Ansicht, dass die Erkrankung der zweiten Niere bei bereits erkrankter anderer, z. B. bei Nierentuberkulose, toxischer Natur sei, dass ein im zuerst erkrankten Organ gebildetes Nephrotoxin in der bisher gesunden Niere eine Nephritis erzeuge. In diesem Falle kann man ihm beistimmen, wenn er aber in dem Umstande, dass nach Entfernung des primär erkrankten Herdes die zweite Niere rasch wieder zur Norm zurückkehrt, den Beweis für den toxischen Charakter sieht, so muss auf jene Fälle hingewiesen werden, wo nach einseitiger Nierenexstirpation der entzündliche Process in dem secundär erkrankten Organ rapide Fortschritte machte und rasch zum Exitus führte.

Die nun folgenden Abkühlungsversuche, durch welche die Frage der Erkältungsnephritis endgiltig gelöst und damit auch der Streit, ob überhaupt eine Erkältungskrankheit durch Kälteeinwirkung allein entstehen könne oder nicht, in positivem Sinne entschieden wurde, sind sämmtlich von der Haut aus gemacht. Die Versuchsanordnung geht aus den Protokollen hervor; sämmtliche Obductionen und mikroskopische Diagnosen hat in liebenswürdigster Weise Dr. Illing, Prosector der thierärztlichen Hochschule, übernommen.

1) Eulenburg, Realencykl. Erkältung.

2) Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 12 und Albuminurie, Zeitschr. f. Urologie. 1908.



I. Versuch.

Hund 13, weiblicher Spitz, ca. $1^1/_2$ Jahre alt, Gewicht 12 Pfund 300 g.

29.—30. 10. 07. 280 ccm Urin, 1012 spec. Gew. Kein Albumen.

30.—31. 300 ccm Urin, 1012 spec. Gew. Kein Albumen. Am 31. 10. $11^1/_2$ bis 12 Uhr Vormittags wird in der rechten Nierengegend im Umkreis von 4—5 cm (obere Grenze: 12. Rippe, mediane Grenze: Wirbelsäule) Eis aufgelegt, um das Eisstück herum Watte zur Aufsaugung des sich bildenden Schmelzwassers. Die Haare bleiben intact. Das auf dem Operationstisch nur leicht gefesselte Thier ist während des ganzen halbstündigen Versuchs sehr unruhig und macht ununterbrochen die heftigsten Bewegungen. Temperatur zu Beginn 38,2° C., am Ende 38,3° C.

31. 10.—1. 11. 270 ccm Urin, 1017 spec. Gew. Kein Albumen, kein Sediment. Am 1. 11. Vormittags von $11^1/_2$—12 Uhr wird das Thier an derselben Stelle mit Eis behandelt, die Haare jedoch in diesem Umkreis zuvor mit der Scheere abgeschnitten. Der Hund ist wiederum sehr unruhig und zappelt viel. Temp. 38,1° C. bis 38° C.

1.—2. 11. 400 ccm Urin, 1017 spec. Gew. Kein Albumen.

2.—3. 350 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Nihil.

3.—4. 265 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Nihil. Am 4. 11. Vormittags $11^1/_2$ bis 12 Uhr wird das Thier in leichter Morphium-Narkose an derselben Stelle in derselben Weise gekühlt. Das Thier liegt zunächst ruhig, nach 15 Minuten beginnt es leicht zu zittern, zuerst in der Gesässgegend, dann in der ganzen Nachhand und gegen Ende des Versuchs am Körper, am stärksten an der Nachhand; wird sofort in den Käfig zurückgebracht. Temp. 38,3°—35,7° C.

4.—5. 450 ccm Urin, 1016 spec. Gew. Albumen +, schwach (Essigsäure Kochprobe und Essigsäure mit Ferrocyankalium), hyaline und granulirte Cylinder, Leukocyten.

5.—6. 400 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Albumen +, stärker wie gestern, reichlich hyaline und granulirte Cylinder.

6.—7. 270 ccm Urin, 1012 spec. Gew. Albumen wird reichlicher, viele granulirte, einige epitheliale Cylinder; Erythrocyten und Nierenepithelien. Gewicht 9 Pfund 100 g.

7.—8. 270 ccm Urin, 1012 spec. Gew. Urinbefund unverändert.

8.—9. 250 ccm Urin, 1016 spec. Gew. Urinbefund unverändert.

9.—10. Fehlt.

10.—11. 270 ccm Urin, 1017 spec. Gew. Eiweissreaction schwächer, viel hyaline, einige granulirte Cylinder, Leuko- und Erythrocyten.

11.—12. 250 ccm Urin, 1015 spec. Gew. Heute nur Spuren Albumen, wenig Cylinder, viel Erythrocyten.

12.—13. 420 ccm Urin, Albumen wieder reichlicher, sonst unverändert.

13.—14. 350 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Derselbe Urinbefund.

14.—15. 250 ccm Urin, 1015 spec. Gew. Derselbe Urinbefund.

15.—16. 400 ccm Urin, 1012 spec. Gew. Derselbe Urinbefund. Stark abgemagert, Schwäche in der Nachhand.

17.—18. 210 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen immer noch $^1/_2$ pM. Essb., verfettete Epithelien und Cylinder, Leukocyten.

18.—19. Urin versehentlich ausgeleert. Gewicht 8 Pfund 350 g.

19.—20. 20.—21. 500 ccm Urin, 1021 spec. Gew. Albumen +, verfettete Cylinder. Gewicht 8 Pfund 250 g.

21.—22. 250 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Albumen +, Fetttropfen, einige granulirte Cylinder.

22.—23. 400 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Albumen +, verfettete Nierenepithelien, einige granulirte Cylinder. Gewicht 9 Pfund.

23.—24. 24.—25. Kein Urin.



25.—26. 360 ccm Urin, 1016 spec. Gew. Albumen +, stark, vereinzelte (3—4) rothe Blutkörperchen, einige granulirte Cylinder.

26.—27. 240 ccm Urin, 1026 spec. Gew. Status idem.

27.—28. 210 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Idem. Gewicht 8 Pfund 300 g.

28.—29. 300 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen +, vereinzelte geformte Elemente. Die abgekühlte Hautparthie nicht erfroren, die Haare wachsen nach (Dr. Faese, I. Assistent der Poliklinik der Thierärztlichen Hochschule).

29.—30. 200 ccm Urin, 1026 spec. Gew. Albumen +.

1.—2. 12. 200 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen +, stark, mehr granulirte Cylinder. Gewicht 9 Pfund 100 g.

2.—3. 450 ccm Urin, 1015 spec. Gew. Albumen +.

3.—4. 420 ccm Urin, 1019 spec. Gew. Albumen +, nur einige granulirte Cylinder. Gewicht 9 Pfund. Am 4. Vormittags durch Herzstich getödtet.

Sectionsprotokoll (Dr. Illing): Makroskopischer Befund: Herz, Lunge, Halsorgane, Darmcanal, Magen, Milz, Leber, abgesehen von allgemeiner Anämie in Folge der Verblutung ohne krankhafte Veränderungen.

Beide Nieren zeigen folgendes: Kapsel an verschiedenen Stellen mit der Oberfläche verwachsen, sodass etwa ein Drittel der Nierenoberfläche mit der Kapsel zusammenhängt. Nieren von gewöhnlicher Form und Grösse, Consistenz gleichmässig derb. Oberfläche an den freien Theilen graubraunroth, feucht und glatt. An den verwachsenen Stellen reisst beim Abziehen der Kapsel das Parenchym ein. Die Schnittfläche der Rindenschicht ist grauroth, etwas trocken und trübe mit etwas mattem Glanz. An verschiedenen Stellen kurze rothe Striche und kleine rothe Punkte, daneben kleine grauweisse Stippchen.

Schnittfläche der Marksubstanz gelbroth, ziemlich feucht und ziemlich glatt. Auch hier finden sich die grauweissen Stippchen an verschiedenen Stellen.

Die mikroskopische Untersuchung beider Nieren ergab folgendes: Epithelien der Tubuli contorti fast in allen Theilen deutliche Kernfärbung mit fein und dicht granulirtem Protoplasma. Glomeruli stark mit Blut gefüllt, sonst ohne Veränderung. Epithelien der Tub. recti zumeist überall deutliche Kernfärbung. Protoplasma hell mit einzelnen groben Granulis. Capillaren an verschiedenen Stellen stark gefüllt. Interstitialgewebe nicht vermehrt. An einzelnen Stellen sowohl in der Rinde wie in der Marksubstanz Anhäufung von Rundzellen (Lymphocyten), zwischen diesen vereinzelte Fibroblasten. Durch diese Anhäufungen werden die Tubuli auseinandergedrängt.

Bemerkung: derartige Herde kommen in der gesunden Niere des Hundes nicht vor.

II. Versuch.

Hund 14, weiblicher Colliebastard, ca. 1 Jahr alt.

18.—19. 11. 360 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Kein Albumen, keine geformten Elemente, Temp. 38,3°, erhält am 19. 11. Morphium subcutan und wird dann nach eingetretener Wirkung $1/2$ Stunde lang auf den Operationstisch gespannt (nicht gekühlt!), um den Einfluss der Fesselung festzustellen. Nach Beendigung des Versuchs Temp. 37,8° C.



19.—20. 300 ccm Urin, 1024 spec. Gew. Ohne Befund.

20.—21. 450 ccm Urin, 1021 spec. Gew. Ohne Befund. Am 21. Vormittags 11 1/4 Uhr Temp. 38,5°, Morphium subcutan, 11 Uhr 30 Min. auf den Operationstisch fixirt, Beginn der Kühlung mit Eis in der Nierengegend wie Hund 13, aber auf intacten Haaren. Während des ganzen Versuchs ist der Hund, von der zu kühlenden Stelle abgesehen, in ein Tuch eingeschlagen. Nach 20 Minuten leichtes Zittern am Hinterkörper. Temp. 11 Uhr 45 Min. = 37,1° C., 12 Uhr (Ende des Versuchs) = 36,8°.

21.—22. 150 ccm Urin, 1035 spec. Gew. Deutlich Albumen +, keine geformten Bestandtheile, Thier ist munter, frisst gut.

22.—23. 120 ccm Urin, 1036 spec. Gew. Albumen + (Essigsäure mit Ferrocyankalium), Erythrocyten und Leukocyten, einige hyaline und granulirte Cylinder. Blutprobe positiv (Guajaktinctur + H_3O_2). Gewicht 14 Pfund 100 g.

23.—24. Fehlt.

24.—25. Fehlt.

25.—26. 270 ccm Urin, 1026 spec. Gew. Albumen + (stark), einige Nierenepithelien, zahlreiche Erythrocyten, hyaline und granulirte Cylinder.

26.—27. 110 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Derselbe Befund.

27.—28. Kein Urin; Gewicht 14 Pfund. Das Thier liegt ruhig, macht einen kranken Eindruck, frisst aber gut.

28.—29. 350 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen +.

29.—30. 100 ccm Urin, 1036 spec. Gew. Albumen +.

1.—2. 12. 270 ccm Urin, 1029 spec. Gew. Albumen +, reichlich Erythrocyten und granulirte Cylinder, vereinzelte Epithelialcylinder. Gewicht 13 Pfund 200 g.

2.—3. 480 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen +, keine Epithelcylinder, aber hyaline und granulirte, sowie Erythrocyten.

3.—4. 410 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Derselbe Befund, Gewicht 13 Pfund 200 g.

4.—5. 50 ccm Urin, 1035 spec. Gew. Derselbe Befund, Gewicht 14 Pfund 100 g.

5.—6. 45 ccm Urin, 1046 spec. Gew. Albumen + stark, zahlreiche Nierenepithelien, hyaline und granulirte Cylinder, zahlreiche Erythrocyten.

6.—7. 400 ccm Urin, 1035 spec. Gew. Derselbe Befund.

8.—9. 250 ccm Urin, 1040 spec. Gew. Derselbe Befund.

9.—10. Kein Urin.

10.—11. 400 ccm Urin, 1019 spec. Gew. Befund unverändert.

11.—12. 120 ccm Urin, 1036 spec. Gew. Befund unverändert, Gewicht 12 Pfund 400 g.

12.—13. 90 ccm Urin, 1040 spec. Gew.

13.—14. Urin aus Versehen ausgeleert. Das Thier frisst schlecht, ab und zu Zuckungen über den ganzen Körper.

15.—16. 190 ccm Urin, 1060 spec. Gew. Albumen +, vereinzelte Nierenepithelien und granulierte Cylinder.

16.—17. Kein Urin; Zuckungen treten immer wieder auf.

17.—18. 160 ccm Urin, 1050 spec. Gew. Albumen 6 pM. Essb. zahlreiche hyaline, granulirte und epitheliale Cylinder, zahlreiche Erythrocyten, Gewicht 13 Pfund.

18.—19. 250 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Derselbe Befund.

19.—20. 450 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen 1/2 pM. Essb., sonst derselbe Befund, frisst wieder gut.

20.—21. 300 ccm Urin, 1012 spec. Gew. Status idem.

21.—22. 400 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Status idem.

22.—23. 250 ccm Urin, 1019 spec. Gew. Albumen 1 pM. Essb., sonst unverändert.

23.—24. 300 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Derselbe Urinbefund; frisst sehr schlecht, ist apathisch, bewegt aber auf Zuruf leicht den Kopf, sehr abgemagert.



26.—27. 100 ccm Urin, 1036 spec. Gew. Derselbe Urinbefund und Status, Gewicht 10 Pfund 100 g.

27.—28. 150 ccm Urin, 1042 spec. Gew. Unverändert.

28.—29. 100 ccm Urin, 1040 spec. Gew. Unverändert.

29.—30. 100 ccm Urin, 1039 spec. Gew. Unverändert. Gewicht 9 Pfund 200 g.

Da der Zustand des Thieres sich so verschlimmerte, dass der Exitus eventuell in der Neujahrsnacht zu erwarten war, wird es, um auf alle Fälle wie bisher ganz frische Präparate zu erhalten, durch Durchschneiden der Kehle getödtet.

Sectionsprotokoll (Dr. Illing). Makroskopischer Befund: Thier in sehr schlechtem Ernährungszustand, Musculatur röthlich grau, feucht und durchscheinend; Bauch eingefallen, in der Bauchhöhle kein abnormaler Inhalt. Bauchfell überall durchsichtig, feucht und glatt, Eingeweide in natürlicher Lage, Darm, Magen, Milz und Leber ohne Befund.

Rechte Niere: Kapsel leicht abziehbar, Niere glatt, von gewöhnlicher Form und Grösse und von derber Consistenz. Oberfläche graublau-gelb, feucht und glatt. Schnittfläche der Rinde von derselben Farbe, etwas trocken und von mattem Glanz. Marksubstanz grauweiss, feucht und glatt.

Linke Niere: Kapsel leicht abziehbar, derselbe Befund wie rechts.

Herz sehr schlaff (Verblutung!), ohne Befund, Lunge und Halsorgane gleichfalls ohne Besonderheit.

Mikroskopischer Befund: Epithelien der Tub. contorti und recti zeigen im Allgemeinen leidliche Kernfärbung. Dazwischen finden sich einzelne nekrotische Epithelien mit Anhäufung von Fett in kleinen Mengen und kleinen Tropfen. Starke Füllung der Capillaren. Nierenkörperchen und Interstitialgewebe nicht verändert.

Im Allgemeinen nimmt man an, dass es ganz besonders Durchnässungen der Füsse sind, welche zu acuter parenchymatöser Nephritis führen. In den folgenden Versuchen hat die Abkühlung dementsprechend stattgefunden.

III. Versuch.

Hund 15. ca. $^1/_2$ Jahr alt, männlich, 12 Pfund.

13.—14. 12. 170 ccm Urin, 1019 spec. Gew. Nihil.

14.—15. 150 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Nihil.

15.—16. 120 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Nihil; Körpertemperatur 39,5° C. Beginn des Versuchs 10 Uhr 43 Min. Das Thier steht mit den Hinterbeinen bis zu den Knien in kaltem Wasser (4° C.) und wird an den Vorderfüssen in aufrechter Stellung festgehalten. Haare intact. Nach 2 Minuten leichtes Zittern und Unruhe. 10 Uhr 48 Min. Athmung deutlich beschleunigt, Zittern stärker; 10 Uhr 50 Min. sehr unruhig, 10 Uhr 53 Min. Ende des Versuchs. Dauer des Versuchs 10 Minuten. Wassertemperatur am Ende des Versuchs 5° C. Temp. 39,2° C. Das Thier wird sofort unabgetrocknet in den Käfig zurückgebracht, ist munter und frisst gut.

16.—17. 120 ccm Urin, 1060 spec. Gew. Albumen + ($^1/_2$ pM. Essb.), 2 bis 3 granulirte Cylinder, einige Leukocyten, frisst gut.

17.—18. 60 ccm Urin, 1045 spec. Gew. Albumen +, alle Arten Cylinder,



Nierenepithelien, einige Erythrocyten. Das Thier wird am 18. 12. Morgens tot im Käfig gefunden, Obduction am 18. 12. Mittags 1 Uhr.

Sectionsprotokoll (Dr. Illing). Makroskopischer Befund: Leib stark aufgetrieben. Musculatur blass, anämisch. In der Bauchhöhle theils flüssiges, theils geronnenes braunrothes Blut, circa $^1/_4$ Liter. Auf der Unterfläche des linken Leberlappens vier grosse, frische, oberflächliche Risse, 2 mm lang, 3 mm tief. (NB. Der Diener giebt zu, dem Hunde einen Tritt versetzt zu haben.) Brusthöhle ohne abnormen Inhalt. Organe anämisch.

Rechte Niere etwas vergrössert, sehr anämisch; Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche braun-grau, feucht und glatt. Schnittfläche der Rinde gelb-grau, etwas trübe mit leichtem matten Glanz, ziemlich glatt, keine Hämorrhagien. Marksubstanz gelbrosa, feucht und glatt. An einzelnen Stellen der Rindensubstanz sind die Glomeruli als rothe Pünktchen sichtbar.

Linke Niere zeigt denselben Befund.

Die übrigen Bauchhöhlenorgane ohne Besonderheit.

Im Herzbeutel kein abnormer Inhalt. Linkes Herz gut contrahirt. Im rechten Vorhof und in der rechten Kammer wenig flüssiges, hellrothes Blut und etwas speckhäutiges Gerinnsel.

Herzmuskel von derber Consistenz, Oberfläche graubraun, feucht und glänzend, ebenso auf dem Durchschnitt Endocard und Klappen glatt, durchsichtig.

Beide Lungen, Halsorgane ohne Befund.

Mikroskopischer Befund: In allen Theilen Epithelien der Tubuli contorti und recti, Nierenkörperchen, Blutgefässe und Zwischengewebe unverändert.

IV. Versuch.

Hund 16. Schwarzer Dachsbastard, männlich, ca. $^1/_2$ Jahr alt, 12 Pfund 100 g.

18.—19. 12. 280 ccm Urin, 1014 spec. Gew. Nihil.

19.—20. 300 ccm Urin, 1012 spec. Gew. Nihil; Temp. 38,4° C. Am 20. 12. Vormittags 10 Uhr 55 Min. Hinterbeine bis zu den Knien in Wasser (3° C.) eingetaucht, aufrecht stehend an den Vorderbeinen festgehalten, Haare intact. Schon nach 2 Minuten leichtes Zittern am ganzen Körper, nach 5 Minuten wird es stärker, das Thier wird unruhig, winselt; Athmung beschleunigt. Ende des Versuchs 11 Uhr 5 Min. Kommt sofort unabgetrocknet in den Käfig zurück. Wassertemperatur 3°, Rectaltemp. 38,4°, eine Stunde später 38,3°. Das Thier ist munter wie zuvor, frisst gut.

20.—21. Kein Urin: ist aber munter und frisst alles auf.

21.—22. 700 ccm Urin, 1016 spec. Gew. Albumen + ($^1/_2$ pM. Essb.), Nierenepithelien, zerfallene Cylinder, reichlich Erythrocyten und Leukocyten.

22.—23. Kein Urin.

23.—24. 550 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen +, vereinzelte hyaline Cylinder, einige Erythrocyten.

25.—26. u. 26.—27. 1200 ccm Urin, 1010 spec. Gew. Derselbe Befund, Gewicht 10 Pfund 400 g.

27.—28. 300 ccm Urin, 1028 spec. Gew. Spur Albumen.

28.—29. 65 ccm Urin, 1042 spec. Gew. Albumen + (1 pCt. Essb.), zahlreiche



zerfallene Cylinder, Nierenepithelien und rothe Blutzellen; frisst sehr schlecht und verhält sich auffallend ruhig.

29.—30. 12. 60 ccm Urin, 1060 spec. Gew. Urinbefund wie gestern; hat nichts gefressen. Wird am 30. 12. Morgens todt im Käfig gefunden.

Sectionsprotokoll (Dr. Illing). Makroskopischer Befund: An der Oberfläche der Bauchdecken nichts Aussergewöhnliches. Musculatur ziemlich anämisch. Bei Eröffnung der Bauchhöhle zeigt sich klare, röthlich-gelbe Flüssigkeit, ca. 100 ccm (Ascites). Eingeweide in gewöhnlicher Lage. Bauchfell durchsichtig, feucht und überall glatt. Milz ohne Befund, etwas Stauungsleber.

Linke Niere: Kapsel leicht abziehbar. Oberfläche graubraun, feucht und glatt. Consistenz derb. Rindenschicht auf der Schnittfläche graubraun, etwas trocken, mit etwas mattem Glanz und ziemlich glatt. Marksubstanz röthlich-grau, feucht und glatt.

Rechte Niere: Derselbe Befund wie links.

Blase prall gefüllt, Herz schlaff, dilatirt, Lunge, Halsorgane ohne Befund.

Mikroskopischer Befund: Zahlreiche Epithelien der Tubuli contorti und recti zeigen schwache Kernfärbung und Zerfall des Protoplasmas. In einzelnen Abschnitten der Harnkanälchen finden sich Anhäufungen von kleinen Fetttröpfchen. Nierenkörperchen, Zwischengewebe und Blutgefässe unverändert.

V. Versuch.

Hund 17. Männlich, ca. $^1/_2$ Jahr alt, 10 Pfund 400 g.

14.—15. 1. 08. 120 ccm Urin, 1027 spec. Gew. Spur Albumen, im Sediment nichts.

15.—16. 380 ccm Urin, 1023 spec. Gew. Spur Albumen, im Sediment nichts; ist munter, frisst gut. Dieser Versuch sollte den Einfluss der Erkältung auf eine bereits bestehende (in diesem Falle chronische) Nephritis zeigen. Am 16. 1. Temp. 38,3°; 10 Uhr 50 Min. bis 11 Uhr Abkühlung der Hinterbeine wie bisher, Wassertemperatur zu Beginn 5°, am Ende 5,5° C.; Rectaltemperatur 38,4°; eine Stunde später 38,1° C. Das anfänglich starke Zittern lässt gegen Ende des Versuchs etwas nach.

16.—17. 160 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Albumen stark +, hyaline und granulirte Cylinder, Nierenepithelien, Erythrocyten in ganzen Conglomeraten, Leukocyten.

17.—18. 40 ccm Urin. Albumen 2pM. Essb., alle Arten Cylinder, massenhaft Erythrocyten, Nierenepithelien, Sediment blutroth. Gewicht 10 Pfund 490 g.

18.—19. 350 ccm Urin, 1012 spec. Gew. Wie gestern.

19.—20. 70 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Albumen 1pM., Erythrocyten, granulirte Cylinder nicht mehr so massenhaft, Nierenepithelien; Gewicht 10 Pfund 150 g.

20.—21. 160 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Urinbefund unverändert.

21.—22. 190 ccm Urin, 1021 spec. Gew. Albumen $^1/_2$ pM., einige granulirte und hyaline Cylinder; keine Erythrocyten. Am 22. 1. Vormittags 12 Uhr durch Durchschneidung der Kehle getödtet und wie immer sofortige Obduction.

Sectionsprotokoll (Dr. Illing). Makroskopischer Befund: Männliches, ca. 6 Monate altes Thier in gutem Ernährungszustand. In der Bauchhöhle ca. 50 ccm helle, klare, bernsteingelbe Flüssigkeit (Ascites).



Magen, Darm, Leber, Milz, ebenso Herz, Lunge, Halsorgane ohne Befund, Herz schlaff.

Linke Niere: Kapsel leicht abziehbar, Niere von gewöhnlicher Form und Grösse und von derber Consistenz. Oberfläche graubraun, feucht und unregelmässig gekörnt. Schnittfläche der Rinde braungrau, feucht und ziemlich glatt, von grauweissen Streifen durchzogen, Rinde relativ schmal, Marksubstanz röthlich-grau, feucht und glatt.

Rechte Niere zeigt denselben Befund.

Mikroskopischer Befund beider Nieren: Die Epithelien der Tubuli recti und contorti sind im Allgemeinen getrübt, Kerne zeigen grossentheils gute Färbung, in einzelnen Epithelien finden sich kleine Fetttröpfchen und schwächere Kernfärbung. In den meisten Nierenkörperchen ist die Kapsel vom Glomerulus abgedrängt, sonst nichts verändert. Das Zwischengewebe ist bedeutend verbreitert. Die Harnkanälchen werden an zahlreichen Stellen und auf grosse Strecken durch Herde von Rundzellen, Fibroblasten und Bindegewebszellen verdrängt. Die Blutgefässe zeigen nichts Besonderes.

VI. Versuch.

Hund 18, weiblich, ca. $^3/_4$ Jahr alt, Gewicht 14 Pfund.

22.—23. 1. 08. 350 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Nihil.

23.—24. 300 ccm Urin, 1019 spec. Gew. Nihil.

24.—25. 270 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Nihil. Am 25. 1. Vormittags 12 Uhr Aftertemp. 39,2° C., Wassertemp. 4° C.; von 12 Uhr 10 Min. bis 12 Uhr 20 Min. Abkühlunng der Hinterbeine bis zu den Knien bei intacten Haaren in der üblichen Weise. Zittern und Unruhe nicht auffallend stark. Am Ende des Versuchs Wassertemp. 5° C., Rectaltemp. 38,8° C. Das Thier kommt sofort unabgetrocknet in den Käfig zurück.

25.—26. 350 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Beim Kochen mit Essigsäure hauchförmige Trübung, Albumen also schwach positiv; 3—4 Erythrocyten, ebensoviele hyaline und granulirte Cylinder. Thier ist munter.

26.—27. 72 ccm Urin, 1034 spec. Gew. Albumen stärker positiv, Erythrocyten und Cylinder wie gestern, Nierenepithelien. Das Thier wird viel ruhiger.

27.—28. 140 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Albumen +, 1 pCt. Essb.; reichlich Erythrocyten, hyaline und granulirte Cylinder, Nierenepithelien. Das Thier ist still, hat seine Munterkeit völlig verloren, liegt ruhig, frisst aber gut. Gewicht 12 Pfund 300 g.

28.—29. 200 ccm Urin, 1032 spec. Gew. Derselbe Befund.

29.—30. 400 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Albumen +, weniger Erythrocyten, einige verfettete Nierenepithelien, viel hyaline, aber nur ganz vereinzelt granulirte Cylinder. Befund und Status besser. Gewicht 12 Pfund 200 g. Am 30. 1. Vormittags von 12 Uhr 40 Min. bis 12 Uhr 50 Min. wird das Thier nochmals in derselben Weise gekühlt. Das Thier knickt leicht in den Knien ein und zittert heftig.

30.—31. 120 ccm Urin, 1038 spec. Gew. Albumen + (1 pM. Essb.), Nierenepithelien vermehrt, hyaline und granulirte Cylinder sowie Erythrocyten unverändert.

31.—1. 2. Erhält eine tägliche Zulage von $^3/_4$ l Milchsuppe. 420 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen + ($^1/_2$ pM. Essb.), geformte Elemente, auch Erythrocyten stark vermehrt, verfettete Nierenepithelien.

1.—2. 500 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Albumen +, $^1/_4$ pM. Essb., reichlich geformte Bestandtheile, aber weniger wie gestern. Gewicht 12 Pfund.



2.—3. 300 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Am 2. keine Milchsuppe, Albumen $^1/_2$ pM. Essb., keine Erythrocyten, aber massenhaft hyaline und granulirte Cylinder, Nierenepithelien.

3.—4. 420 ccm Urin, 1026 spec. Gew. Am 3. Zulage von $^3/_4$ l Milchsuppe, Albumen +, keine Erythrocyten, viel hyaline und granulirte Cylinder, 2 Epithelcylinder, Nierenepithelien. Gewicht 11 Pfund 450 g.

4.—5. 200 ccm Urin, 1040 spec. Gew. Derselbe Befund.

5.—6. 180 ccm Urin, 1040 spec. Gew. ($^3/_4$ l Milchsuppe), Befund derselbe, Gewicht 11 Pfund 470 g; in den unteren Parthien des Abdomens Percussionsschall abgeschwächt, über dem Thorax beiderseits Dämpfung; kein Husten; das Thier liegt ruhig.

6.—7. 45 ccm Urin, 1045 spec. Gew. Hat nichts mehr gefressen. Albumen 1 pM. Essb., massenhaft Erythrocyten, Nierenepithelien und alle Arten Cylinder. Wird am 7. 2. Morgens todt im Käfig gefunden.

Sectionsprotokoll (Dr. Illing): Makroskopischer Befund: Weibliches Thier, ca. $^3/_4$ Jahr alt, stark abgemagert. In der Bauchhöhle etwa 75 ccm hellgelbe, klare Flüssigkeit (Ascites). Eingeweide in gewöhnlicher Lage. Bauchfell durchsichtig, feucht und glatt. Körpermusculatur im Allgemeinen sehr feucht.

Rechte Niere: Kapsel leicht abziehbar, Niere von gewöhnlicher Form und Grösse und schlaffer Consistenz. Oberfläche graubraun, feucht und glatt. Schnittfläche der Rinde graugelb - braun, etwas trocken, ziemlich glatt mit leichtem mattem Glanz. Markstrahlen deutlich sichtbar. An einzelnen Stellen in der Rinde hellrothe Striche und Punkte. Marksubstanz auf dem Durchschnitt grauroth, feucht und glatt.

Linke Niere: Kapsel leicht abziehbar, Blutungen etwas geringer, sonst derselbe Befund wie rechts.

Leber blutreich, sonst ohne Befund. Milz von gewöhnlicher Form, etwas vergrössert, Consistenz weich, Oberfläche blauroth, feucht und glatt, Schnittfläche roth, feucht und grob gekörnt. Pulpa vermehrt, springt in Form von kleinen Prominenzen über die Schnittfläche vor. Trabekelsystem undeutlich sichtbar.

Magen und Darm ohne Befund.

In den Brustfellsäcken etwa 500 ccm einer röthlich-gelben, nicht trüben, sondern klaren Flüssigkeit (Hydrothorax), in der graugelbe fädige Gerinnsel enthalten sind. Brustfell diffus und ramiform geröthet, etwas trocken und rauh, die Oberfläche an einzelnen Stellen mit graugelben fädigen, spinngewebeähnlichen Massen bedeckt, die sich leicht abheben lassen.

Im Herzbeutel etwa 30 ccm gelbe, klare Flüssigkeit (Hydropericard), die sich berührenden Herzbeutelblätter sind feucht und glatt.

Herz schlecht contrahirt, im rechten wie im linken Herzen relativ viel schlecht geronnenes, schwarzrothes Blut und je ein grosses, speckhäutiges Gerinnsel. Oberfläche des Herzens grauroth, feucht und glatt. Herzmuskel von etwas mürber Consistenz, auf dem Durchschnitt grauroth, trocken und trübe. Die Innenhaut des Herzens sowie der grossen Gefässe und der Klappenapparat durchsichtig, feucht und glatt.

Lungen liegen frei in den Brustfellsäcken, sind gross, haben sich

schlecht contrahirt. Spitzen- und Herzlappen der rechten und linken Lunge von derber Consistenz, Zwerchfellslappen beiderseits weich, elastisch und lufthaltig, Oberfläche des Spitzen- und Herzlappens der rechten und linken Lunge blauroth, etwas trocken und trübe und an an verschiedenen Stellen mit einem graugelben, fädigen, netzartigen Belag bedeckt, der sich leicht abheben lässt.

Zwerchfellslappen der rechten und linken Lunge an der Oberfläche blassroth, trocken, trübe und rauh.

Schnittfläche des Spitzen- und Herzlappens beider Lungen grauroth, sehr feucht und ziemlich glatt. Bei leichtem seitlichen Druck fliesst von der Schnittfläche eine graubraune, trübe, milchchocolade-ähnliche Flüssigkeit in ziemlich grosser Menge ab.

Schnittfläche des Zwerchfelllappens beiderseits hellroth, etwas feucht und ziemlich glatt.

Halsorgane, abgesehen von dem allgemeinen Oedem der Musculatur, ohne Befund.

Mikroskopischer Befund der Nieren: Nekrose zahlreicher Epithelien der Tubul. contorti et recti, schwache Färbung sämmtlicher noch vorhandener Kerne der Harnkanälchenepithelien. Fett in grossen Mengen und grossen Tropfen in zahlreichen Tub. recti et contorti. Geronnenes, feinkörniges Exsudat an einzelnen Stellen zwischen den Harnkanälchen. Starke Füllung sämmtlicher Blutgefässe.

VII. Versuch.

Hund 19, ca. 9 Monate altes, weibliches Thier. Gewicht 14 Pfund.

12.—13. 2. 08. 360 ccm Urin, 1015 spec. Gew. Nihil.

13.—14. 380 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Am 14. Vormittags von 11 Uhr bis 11 Uhr 10 Min. Kühlung der Hinterbeine bis zu den Knien bei intacten Haaren. Temp. 38,7° C.—38,7° C., Wassertemp. 4° C., am Ende des Versuchs $5^1/_2$° C. Während des Versuchs Zittern und Unruhe; nachdem das Thier, wie bisher, unmittelbar nach Beendigung des Versuchs unabgetrocknet in den Käfig zurückgebracht war, fängt es heftig zu zittern an, zuerst am Hinterkörper, dann am ganzen Körper.

14.—15. 120 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Albumen + ($^1/_4$ pM. Essb.), vereinzelte hyaline und granulirte Cylinder, Erythrocyten und Nierenepithelien; das Thier ist munter, frisst gut. Temp. 38,7° C.

15.—16. 140 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen + (schwächer), Sediment unverändert; frisst gut, ist aber etwas stiller.

16.—17. 110 ccm Urin, 1021 spec. Gew. Albumen + wie gestern, fast kein Sediment; ist ziemlich still, hustet nicht; Gewicht 13 Pfund 100 g.

17.—18. 430 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Albumen +, Sediment reichlich, einige hyaline und granulirte Cylinder, einige Erythrocyten.

18.—19. 290 ccm Urin, 1025 spec. Gew. Derselbe Urinbefund; Gewicht 13 Pfund 400 g.

19.—20. 230 ccm Urin, 1045 spec. Gew. Albumen + (1 pM. Essb.), im Sediment zahlreich geformte Bestandtheile, Nierenepithelien, Erythrocyten. Gewicht 13 Pfund, 250 g.

20.—21. 100 ccm Urin, 1052 spec. Gew. Albumen + ($^1/_3$ pM. Essb.), Sedimentbefund unverändert. Seit gestern leichter Durchfall.



21.—22. 35 ccm Urin. Befund wie gestern; ist viel ruhiger, hat nicht aufgefressen, aber erbrochen, hustet nicht. Temp. 38,8° C. Percussionsschall über dem Abdomen gedämpft, über den Lungen nicht; Gewicht 13 Pfund 450 g.

22.—23. 190 ccm Urin, 1054 spec. Gew. Urinbefund derselbe; hat alles aufgefressen, ist wieder munterer.

23.—24. 550 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Status idem.

24.—25. 750 ccm Urin, 1010 spec. Gew. Urinbefund geringer.

25.—26. 180 ccm Urin, 1042 spec. Gew. Derselbe Befund. Gewicht 13 Pfund 400 g.

26.—27. 190 ccm Urin, 1042 spec. Gew. Albumen +, mehr granulirte Cylinder.

27.—28. 20 ccm Urin. Albumen +, Nierenepithelien, hyaline, granulirte Cylinder, Erythrocyten; hat nicht aufgefressen, ist auch nicht mehr so munter.

28.—29. 240 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Derselbe Befund.

29. 2.—1. 3. Sonntag —.

1.—2. 470 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Unverändert. Gewicht 13 Pfund.

2.—3. 370 ccm Urin, 1026 spec. Gew. Status idem.

3.—4. 260 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Albumen + ($^1/_2$ pM. Albumen), wenig geformte Elemente. Gewicht 12 Pfund 300 g.

4.—5. 270 ccm Urin, 1028 spec. Gew. Albumen + ($^1/_2$ pM. Essb.), sonst wie gestern.

5.—6. 500 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen + ($^1/_4$ pM. Essb.), ziemlich viel geformte Bestandtheile, auch Erythrocyten.

6.—7. 520 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Sowohl Albumen als auch die übrigen Nierenbestandtheile geringer.

8.—9. 300 ccm Urin, 1024 spec. Gew. Unverändert. Gewicht 12 Pfund.

9.—10. 400 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Unverändert. Gewicht 11 Pfund 450 g. Am 10. 3. durch Durchschneiden der Kehle getödtet.

Sectionsprotokoll (Dr. Illing): Makroskopischer Befund: ca. 9 Monate alter, stark abgemagertes weibliches Thier. In der Unterhaut und unter dem Bauchfell liegt wenig gelblich-weisses Fettgewebe von wässeriger, gallertiger Beschaffenheit. Die Körpermusculatur ist grauroth und wässerig.

Die Bauchorgane befinden sich in normaler Lage. Bauchfell feuchter wie normal. Magen, Darm, Leber, Milz, Herz, Lunge ohne Veränderung.

Rechte Niere: Kapsel schwer abziehbar, hängt an verschiedenen Stellen mit der Oberfläche der Niere zusammen. Das Parenchym reisst beim Abziehen der Kapsel an diesen Stellen ein. Oberfläche braungrau, im Allgemeinen feucht, glatt und glänzend bis auf die eingerissenen Stellen. An der Oberfläche finden sich einige über hirsekorngrosse, grauweisse Punkte.

Schnittfläche der Rinde bräunlich-grau, feucht und ziemlich glatt; an verschiedenen Stellen sieht man kleinerbsengrosse, grauweisse Punkte, die mit den hellen Punkten der Oberfläche in Zusammenhang stehen. Die Markschicht ist auf dem Durchschnitt röthlich-weiss, feucht und glatt.

Linke Niere ergiebt denselben Befund.

Mikroskopischer Befund beider Nieren: Mikroskopisch findet man sowohl in der rechten wie in der linken Niere in den Tubuli contorti einzelne nekrotische Epithelien mit gering-



gradiger Ansammlung von kleinen Fetttröpfchen. Die übrigen Epithelien in der Rinden- und Markschicht zeigen gute Kernfärbung. Die Glomeruli sind unverändert, ebenso im Allgemeinen das Interstitialgewebe. Die oben beschriebenen kleinerbsengrossen Herde bestehen aus einer Ansammlung von Rundzellen mit einzelnen Fibroblasten.

Besprechung.

Auf die klinischen Einzelheiten, wie das Auftreten von Ascites und Oedem der Musculatur (Versuch IV, V, VI), Zuckungen (Versuch II), Erbrechen (Versuch III), auf das neuerdings von Schlayer[1]) betonte Missverhältniss zwischen klinischem Bild und pathologischem Befund, auf die aus Versuch III hervorgehende Thatsache, dass die functionelle Störung der anatomisch sichtbaren Läsion vorauseilt, kann hier nicht eingegangen werden, so interessant diese experimentellen Ergebnisse auch sind. Auch auf die Verschlimmerung einer bereits bestehenden Nephritis in Folge der Durchnässung sei nur hingewiesen. Uns interessirt an dieser Stelle nur die Aetiologie.

Dass Bacterien die Entzündung hervorgerufen haben sollten, lässt sich nicht annehmen; zum mindesten dürfte sich kaum ein Moment anführen lassen, das für eine Infection auch nur entfernt spräche, denn die Nieren sind normaler Weise keimfrei; wie aber soll man sich vorstellen, dass Keime den ganzen Körper passiren, ohne irgendwo Erscheinungen zu machen, und erst ganz zuletzt in der Niere ihre krankmachende Thätigkeit entfalten. Auch von einer aufsteigenden Erkrankung kann keine Rede sein, denn es war weder eine eitrige Cystitis noch Pyelitis vorhanden. Selbst Versuch VI (Hund 18), der einzige Fall, wo überhaupt eine Pneumonie aufgetreten war, spricht nicht für Infection, denn die Pneumonie, vermuthlich durch ein anderes Thier eingeschleppt, trat erst 7 Tage nach der zweiten Abkühlung auf, als der Hund schon 12 Tage nephritisch war. Ebenso wenig kann man eine Wirkung von Bacterientoxinen annehmen, da die Bacterien selbst sich doch nirgends documentirten. So kommen wir schon per exclusionem zu der Annahme, dass einzig und allein die durch die Durchnässung, d. h. Abkühlung der Haut der Füsse gesetzten Circulationsstörungen die Nierenerkrankung ausgelöst haben.

Den Weg zur Erklärung des Mechanismus der Erkältungsnephritis zeigen uns Versuche von Wertheimer[2]) (Lyon). Wertheimer fand, dass, wenn er einen Eisumschlag auf die Haut (Abdomen) eines Hundes brachte, das Volumen der Niere sich verkleinerte. Er maass die Menge des vor und nach der Eisapplication aus der Nierenvene abfliessenden Blutes und fand eine starke Verringerung nach derselben. Daraus schloss er, dass bei Kälteeinwirkung auf die Haut

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 91. 1907.

2) De l'influence de la réfrigeration etc. Arch. de physiol. 1894. S. 308.



die Nierengefässe sich gleichzeitig mit den Hautgefässen zusammenziehen. Durchschnitt er sämmtliche Nerven im Nierenhilus, so schlug dieses correspondirende Verhalten in ein gegensätzliches um, d. h. während die Hautgefässe sich contrahirten, vergrösserte sich das Nierenvolumen, entstand daselbst eine Hyperämie wie im Respirationsgebiet. Er konnte ferner constatiren, dass, wenn er die Kälte längere Zeit (10 Minuten) einwirken liess, die renale Vasoconstriction auch noch nach Entfernung des Eisumschlags von der Haut längere Zeit anhielt.

Die weiteren Schlüsse ergeben sich von selbst: Die Vasoconstriction in der Niere führt zur Ischämie, die Ischämie zu Ernährungsstörungen, und diesen fallen die zarten empfindlichen Nierenepithelien zum Opfer. Wie daraus eine echte acute parenchymatöse Nephritis entsteht, erklärt uns Ribbert[1]). Ribbert, der von seinem pathologisch-anatomischen Standpunkt aus nur dann die Bezeichnung „Entzündung" für berechtigt hält, wenn die 4 Cardinalsymptome (Hyperämie, Exsudation, Emigration, Zellwucherung) gegeben sind und demgemäss die Bezeichnung „parenchymatöse Entzündung" nicht mehr im landläufigen Sinne gelten lassen will, sagt[2]): „Die Parenchymveränderung hat ihrem Wesen nach nichts mit der nachfolgenden Entzündung zu thun, sie ist lediglich die Schädlichkeit, welche die Entzündung hervorruft." Als Beispiel nimmt er die Niere. „Die untergegangenen Zellmassen[3]) oder die aus den entarteten stammenden abnormen Stoffwechselprodukte veranlassen nun ihrerseits entzündliche Vorgänge."

Jedenfalls steht die von uns gegebene Erklärung mit den modernsten pathologisch-anatomischen Anschauungen in vollstem Einklang; sie giebt uns ungezwungen und ohne Zuhilfenahme irgend welcher Hypothesen klaren Aufschluss. Das klinische Bild bei unseren Versuchsthieren wie auch der von competentester Seite erhobene pathologisch-anatomische Befund zeigen einen progredienten, entzündlichen Process und entsprechen völlig dem, was sowohl der Kliniker als auch der pathologische Anatom unter einer acuten parenchymatösen Nephritis verstehen.

Ich habe versucht, den Beweis für die Richtigkeit der Wertheimerschen Versuche und meiner von diesen abgeleiteten Erklärung indirect zu erbringen. Ich ging von dem Gedanken aus, dass, wenn thatsächlich die Gefässcontraction in der Haut und in der Niere isochron eintreten und wenn ferner die Ischämie der Niere für die Entstehung der Nierenentzündung ausschlaggebend ist, bei gleicher Art der Abkühlung die Nephritis ausbleiben müsse, wenn es gelingt, die Ischämie rasch zu beseitigen. Es giebt hydrotherapeutische Massnahmen, z. B. Ganzabreibungen, Halbbäder, bei denen durch Frottiren der Haut die primäre Kälte-

1) Ribbert, Die Bedeutung der Entzündung. 1905.
2) l. c. S. 20.
3) l. c. S. 63.

wirkung auf die Haut sofort ausgeglichen wird. Ich kühlte nun einen Hund in der gewöhnlichen Weise an den Hinterbeinen bis zu den Knieen bei intakten Haaren 10 Minuten lang, frottirte sofort 5 Minuten lang energisch die nassen Beine bis zur Trockenheit, jagte das Thier noch einige Minuten im Laboratorium herum und brachte es dann erst in den Käfig. Der Verlauf war folgender:

VIII. Versuch (Frottirungsversuch).

Hund 20. Weibliches, ca. $^3/_4$ Jahre altes Thier, Gewicht 9 Pfund 300 g.

14.—15. 3. 08. 280 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Nihil.

15.—16. 250 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Nihil; im Sediment nur Salze. Am 16. 3. 12 Uhr 30 Min. Temp. 38,5°; Wassertemp. 4° C. Abkühlung der Hinterbeine bis zu den Knien bei intacten Haaren von 12 Uhr 33 Min. bis 12 Uhr 43 Min.; während des Versuchs zittert das Thier allmählich am ganzen Körper. Wassertemp. am Schluss 5° C. Beide Beine werden sofort energisch trocken gerieben; Temp. 38,4° C. Der Hund wird einige Minuten im Laboratorium herumgejagt und dann erst in den Käfig gebracht.

16.—17. 375 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Kein Albumen; im Sediment nur Salze; ist munter und frisst gut.

17.—18. 320 ccm Urin, 1024 spec. Gew. Spur Albumen, hauchförmige Trübung der Essigsäurekochprobe; im Sediment nur Salze.

18.—19. 200 ccm Urin, 1038 spec. Gew. Kein Albumen; Salze, Bakterien.

19.—20. 230 ccm Urin, 1028 spec. Gew. Kein Albumen; wenig Sediment, nur Salze; Gewicht 9 Pfund 300 g.

20.—21. 120 ccm Urin, 1028 spec. Gew. Kein Albumen; wenig Sediment, nur Salze. Am 21. 3. von 11 Uhr 30 Min. bis 11 Uhr 40 Min. Wiederholung des Frottirungsversuchs. Wassertemp. 4° C. bis 5° C., Rectaltemp. 39° — 39,2°. Während des Versuchs 1 Minute lang Einathmen von Amylnitrit. Zittern nicht wahrnehmbar.

21.—22. 260 ccm Urin, 1034 spec. Gew. Kein Albumen, im Sediment nur Salze; hat nicht alles aufgefressen (Amylnitrit!) ist aber völlig munter.

22.—23. 190 ccm Urin, 1024 spec. Gew. Kein Albumen, im Sediment nur Salze in grossen Mengen und Bakterien.

23.—24. 320 ccm Urin, 1018 spec. Gew. Kein Albumen, im Sediment nur Salze, einige Leukocyten und Bakterien. Gewicht 9 Pfund 150 g. Am 24. 3. von 11 Uhr 15 Min. bis 11 Uhr 25 Min. Abkühlung wie bisher, doch wird das Thier aus dem Wasser unabgetrocknet sofort in den Käfig zurückgebracht. Temp. 38,4—38,5° C., Wassertemp. 4°—5° C. Während des Versuchs nur wenig Zittern, das im Käfig ziemlich heftig wird.

24.—25. 350 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Kein Albumen; viel Salze, Leukocyten in mässiger Menge, Bakterien, vereinzelt Erythrocyten.

25.—26. 130 ccm Urin, 1030 spec. Gew. Albumen schwach +, im Sediment nur Salze und Bakterien; frisst schlecht.

26.—27. 180 ccm Urin, 1028 spec. Gew. Albumen +, 2—3 Nierenepithelien und ebensoviele hyaline und granulirte Cylinder im ganzen Präparat; Salze. Gewicht 9 Pfund. Nach einigen Tagen schwand das Albumen und auch die Nierenbestandtheile, um später nochmals aufzutreten.

12.—13. 4. 400 ccm Urin, 1021 spec. Gew. Spur Albumen, 2 bis 3 granulirte Cylinder.

13.—14. 500 ccm Urin, 1010 spec. Gew. Albumen + (stärker), einige granulirte Cylinder und Erythrocyten.



14.—15. 500 ccm Urin, 1022 spec. Gew. Albumen +, einige granulirte und hyaline Cylinder, Erythrocyten, Nierenepithelien.

15.—16. 200 ccm Urin, 1020 spec. Gew. Albumen +, ganz vereinzelte Cylinder, einige Erythrocyten. In den folgenden Tagen gingen die Erscheinungen weiter zurück, das Thier wird am 21. 4. durch Entbluten getötet.

Sectionsprotokoll. Makroskopischer Befund: Cadaver befindet sich in gutem Ernährungszustand. In der Unterhaut und unter dem Bauchfell liegt reichlich gelbweisses Fettgewebe von lappigem Bau. Die Bauchorgane haben die gewöhnliche Lage. In der Bauchhöhle kein fremder Inhalt. Darmkanal, Magen, Milz, Leber, Pankreas und Harnblase, ebenso Lunge, Herz und Halsorgane ohne Sonderheiten.

Rechte Niere von gewöhnlicher Form und Grösse. Kapsel mit Ausnahme einer kleinen Stelle in der Nähe des Hilus mit dem Nierenparenchym nicht verwachsen. Das Nierengewebe reisst beim Abziehen der Kapsel an dieser Stelle ein. Oberfläche sonst ohne Besonderheiten, braungrau, feucht und glatt. Auf der Schnittfläche Rindenschicht graubraunrot mit deutlicher Rindenzeichnung, feucht und ziemlich glatt. An verschiedenen Stellen sowohl der Rinde wie der Marksubstanz findet man grauweisse, stecknadelkopfgrosse Stippchen.

Linke Niere derselbe Befund. Ausserdem findet man an dem kranialen Pole auf der Oberfläche zahlreiche, reiskorngrosse, grauweisse Herde. Auf dem Durchschnitt sieht man, dass von diesen Herden gelblich-weisse Stränge durch Rinden- und Marksubstanz zum Hilus ziehen.

Mikroskopisch: Rechte Niere: Die Kerne der Epithelien der Tubuli contorti und recti sind in allen Theilen gut gefärbt, das Protoplasma ist fein und dicht gekörnt. In einzelnen Tub. cont. findet man kleine Fetttröpfchen. Die Glomeruli sind ohne Veränderungen. Das Interstitialgewebe ist deutlicher als gewöhnlich sichtbar. Die makroskopisch beschriebenen Stippchen bestehen vornehmlich aus Rundzellen mit einzelnen Fibroblasten und fertigen Bindegewebszellen.

Die linke Niere zeigt dasselbe mikroskopische Bild. Ausserdem findet man eine deutliche Vermehrung des interstitiellen Bindegewebes. Die mit blossem Auge gesehenen Stränge bestehen zum grössten Theil aus Fibroblasten, fertigen Bindegewebszellen und nur einzelnen Rundzellen.

Path.-anat. Diagnose: Nephritis interstitialis fibroblastica.

Da aus äusseren Gründen diese Versuchsreihe nur an einem Thier durchgeführt werden konnte, ist das Resultat nur mit Vorsicht zu verwerthen. Jedoch in Anbetracht des Umstandes, dass die sieben vorausgehenden Versuche ohne Frottirung sämmtlich positiv ausfielen, muss man doch wohl der Frottirung, resp. dem dadurch bedingten Ausgleich der durch die Kälteeinwirkung veränderten Circulation einen bestimmenden Einfluss zuschreiben, umsomehr als nach der dritten Abkühlung, nach welcher das Thier unabgetrocknet in den Käfig zurückgebracht wurde, eine leichte acute Nephritis eintrat. Dabei fiel auf, dass die Erscheinungen etwas später, als sonst und auch bei Weitem nicht so intensiv sich

zeigten. Die Gewöhnung an den wiederholten Kältereiz kam nicht nur im Verhalten des Thieres während der zweiten und dritten Abkühlung zum Ausdruck, sondern auch in der langsameren Entwicklung der Krankheit.

Dass im gewöhnlichen Leben die Erkältungsnephritis nicht häufiger ist, erklärt sich leicht, wenn man neben der Gewöhnung noch in Betracht zieht, dass die meisten Menschen durch körperliche Bewegung den normalen Gang der Blutcirculation aufrecht zu halten suchen, dass speciell die Füsse, die ja auch bekleidet und beschuht sind, durch eben diese Bewegung sich bald erwärmen und dass nicht wenige Menschen, besonders im Winter, die nasse Fusswäsche wechseln und sich dabei tüchtig frottiren.

Vielleicht sind acute nephritische Reizungen als Folge von Erkältungen beim Menschen häufiger als wir wissen. Beobachtungen, welche auch zu einer zeitweisen Unterbrechung meiner Versuche zwangen, legen diesen Verdacht nahe. Ende December 1907 und während der ersten Hälfte Januar 1908 herrschte in Berlin abwechselnd Schneefall und Tauwetter. Fast sämmtliche während dieser Periode unserem Laboratorium zugeführten Hunde (12 Thiere) zeigten bei absolut erhaltener Munterkeit und Fresslust leichte Reizerscheinungen von Seiten der Niere, so dass sie für meine Zwecke unbrauchbar waren. Ehe die Thiere zu uns gebracht werden, haben sie sich Tage lang im Freien herumgetrieben, und es kann wohl keinem Zweifel unterliegen, dass der ununterbrochene Aufenthalt im Schnee und Schneewasser verantwortlich zu machen ist. Diese das Befinden in keiner Weise störenden acuten Nierenreizungen machen auch die bei Hunden, besonders Jagdhunden[1]), so häufige Schrumpfniere verständlich, zumal doch die ganze Reihe der für den Menschen bekannten ätiologischen Schädlichkeiten in Wegfall kommen muss. Ebenso gut ist es denkbar, dass auch beim Menschen leichte rasch vorübergehende Nierenreizungen im Anschluss an Erkältungen (Durchnässungen) nicht so selten sind. Nur werden sie aus den verschiedensten Gründen nicht diagnosticirt. Es kann das Krankheitsgefühl fehlen oder so unbedeutend und von so kurzer Dauer sein, dass ein Arzt nicht beigezogen wird, oder es wird nur eine einfache Erkältung angenommen und der Urin mangels irgend welcher auf die Nieren hinweisender Symptome gar nicht untersucht. Auf diese Weise unterbleibt die Diagnose. Vielleicht liegt hierin die Ursache für so manche chronische Nephritis, Schrumpfniere.

Die Erklärung, die Strasser[2]) für die Entstehung der Erkältungsnephritis giebt, hat mit der unsrigen nicht viel gemein; er sagt: „Die Niere wird bei Kältereiz lange in einem ischämischen Zustand sein können, welcher selbst die Epithelien schädigt, und sie wird auch leicht nach einer solchen Ischämie in einen Zustand stärkster Hyperämie gerathen können, welche auch wieder schädlich wirkt. In welcher Weise dann ein eventueller Uebergang einer Nierenhyperämie zur Nephritis

1) Von einem enragirten Jäger erfahre ich, dass er und alle seine Jagdfreunde ihre nassgewordenen Hunde nach der Jagd in warme Räume bringen und trocken reiben lassen.

2) Deutsche Klinik, I. Band, Erkältung und Abhärtung.



stattfindet, ist unklar. Doch muss man sagen, dass dazu Bakterien und deren Toxine nicht unbedingt nöthig sind, sondern dass auch chemische Toxine abnormer Art genügen."

Die Wertheimer'schen Versuche decken auch die „geheimnissvollen Beziehungen zwischen Haut und Niere" auf, von denen Krehl[1]) spricht.

Zusammenfassung.

Diese Versuche liefern den Beweis dafür, dass Abkühlung der Haut an und für sich ohne Mitwirkung von Bakterien einzig und allein durch Veränderung der Circulation und die dadurch gesetzten Ernährungsstörungen thatsächlich Krankheiten hervorrufen kann.

Sie zeigen weiter, dass eine Herabsetzung der Körpertemperatur durchaus nicht absolutes Erforderniss für die Entstehung von Erkältungen ist; wahrscheinlich wäre in Versuch I und II, wo es zu Temperaturerniedrigung von 2,6° C. resp. 1,7° C. kam, die Nephritis auch ohne diese aufgetreten; zum Theil ist das Sinken der Temperatur auf die Fesselung der Thiere und vielleicht auch bis zu einem gewissen Grad auf die Morphiumnarkose zu beziehen.

Die aus unseren Versuchen sich ergebenden Folgerungen lassen sich auf das Respirationsgebiet nicht übertragen, einmal wegen der Anwesenheit von Bakterien in den oberen Luftwegen, dann aber vor Allem wegen des principiell verschiedenen Verhaltens der Blutcirculation bei Kälteeinwirkung auf die äussere Haut: in der Niere parallel der Haut Anämie, im Respirationsgebiet Hyperämie.

Der thatsächliche Einfluss dieser Hyperämie, die mit der Bier'schen künstlich gesteigerten nicht in Parallele gesetzt werden darf, ist experimentell noch nicht klargestellt.

Das Verhalten der Vasomotoren ist von der grössten, für einzelne Affectionen von geradezu ausschlaggebender Bedeutung.

Erkältungskrankheiten können nach dem heutigen Stand unserer Kenntnisse unter Betheiligung von Bakterien oder deren Toxinen entstehen, aber ebenso gut auch ohne diese.

Die Affectionen, welche wir unter der Bezeichnung „Erkältungskrankheiten" zusammenfassen, haben weder eine einheitliche Ursache noch einen einheitlichen Entstehungsmechanismus.

1) Path. Physiologie.

XXVI.

Aus der experimentell-biologischen Abtheilung des Pathologischen Instituts der kgl. Universität Berlin.

Untersuchungen über Pankreasdiabetes, besonders über das Blut der Vena pancreatico-duodenalis.

Von

Dr. **Alfred Alexander** und Dr. **Rudolf Ehrmann.**

Die Untersuchungen wurden zur Prüfung der Frage angestellt, ob vom Pankreas aus Stoffe auf dem Blutwege abgeführt würden, die durch Beeinflussung des Vagosympathicus für den Zuckerstoffwechsel maassgebend wären[1]). Es wurde nun einerseits untersucht, ob das aus dem Pankreas abfliessende Blut die Folgen der Pankreasexstirpation beseitigt, andererseits ob es einen Einfluss auf den Vagus oder den Sympathicus aufzuweisen hat.

Die erste Versuchsreihe bestand darin, dass Blut aus der Vena pancreatica von Thieren in den verschiedensten Fütterungsstadien und nach der verschiedensten Art der Fütterung in die Vena jugularis oder in die Vena femoralis von pankreaslosen Hunden infundirt wurde. Es zeigte sich nun, dass eine Beeinflussung der Glykosurie im Ganzen nicht stattfand und dass in den wenigen Fällen, wo die Zuckerausscheidung herabging, es sich um eine Erscheinung handelte, die manchesmal auch ohne jeden äusseren Eingriff zur Beobachtung kam. Ausserdem wurde auch Blut aus der Vena pancreatico-duodenalis vermischt mit Secretin infundirt. Wir geben die folgenden Versuchsbeispiele:

Versuche I—III.

Hund II. Pankreas am 31. 4. 07 exstirpirt. Der Urin wird von Mittags 1 Uhr bis zum anderen Tage um 1 Uhr, möglichst portionsweise, gesammelt.

Datum	Urinmenge	Dextrose pCt.	Gramm	
3. 5. 07	750	6,0	45,0	
4. 5. 07	630	5,4	34,0	Um 4 Uhr 15 Min. erhält er in die Vena saphena 50 ccm defibrinirten Blutes, das aus der Vena pancreatico-duodenalis eines 4 Stunden vor d. Entblutung mit gemischter Kost gefütterten Hundes gewonnen war. Beim Aufbinden lässt er ca. 150 ccm Urin.

1) Vergl. die Ausführungen des einen von uns (Congr. f. innere Med. Wien, 1908).

Datum	Urinmenge	Dextrose pCt.	Gramm	
5. 5. 07	ca. 150	?	?	
	510	4,6	23,46	
	180	6,3	11,34	
			34 8 (Verlust.)	
6. 5. 07	320	5,3	16,96	Um 3 Uhr 30 Min. erhält er 150 ccm defibrinirten Vena pancreatica-Blutes infundirt, von einem Hunde, der $1\frac{1}{2}$ Stunde vor der Entblutung reichlich Kartoffel + 50 g Rohrzucker erhalten, aber nur wenig gefressen hatte.
	530	6,0	31,80	
			48,76	
7. 5. 07	860	4,2	36,12	
	360	5,0	18,0	
			54,12	
8. 5. 07	780	5,2	40,56	Erhält um 3 Uhr 145 ccm Pankreasvenenblutes intravenös, das von einem Thier stammt, das $3\frac{1}{2}$ Stunde vor der Entblutung gemischtes Futter und 1 Stunde vorher noch 200 ccm $^1/_{10}$-Normal-HCl durch die Schlundsonde erhalten hatte.
	235	4,4	10,34	
			50,9	
9. 5. 07	730	6,5	47,45	
	260	4,8	12,48	
			59,93	
10. 5. 07	720	7,6	54,72	
	200	4,5	9,0	
			63,72	
11. 5. 07	735	6,0	51,0	
	160	4,5	7,2	
			58,2	

Fand ein Rückgang oder Schwund des Zuckers aus dem Urin nach einer Infusion statt, wie z. B. bei Hund I, der nach einer Infusion von 40 ccm Pankreasvenenblutes am 15. 4. 07, am übernächsten Tag eine Portion Urin ohne Zuckergehalt entleerte, so kann das kaum auf die Infusion bezogen werden, da bereits auch ohne Eingriff einmal zuckerfreier Urin entleert worden war.

Was die Ausscheidung von zuckerfreiem Harn bei pankreasdiabetischen Hunden anlangt, so ist schon von Minkowski[1]) ein Fall mitgetheilt worden, bei dem einige Tage vor dem Exitus der Urin zuckerfrei wurde. Bei der Section fand sich ein Abscess in der Bauchhöhle. Vor kurzem hat auch Mohr[2]) berichtet, dass ein pankreasloser Hund keine Glycosurie aufwies, dagegen einen Blutzuckergehalt von 0,32 pCt. Während es sich bei Minkowski um Schwund und Rückgang der Glycosurie bei entkräftetem Thier kurz vor dem Tode handelt, geht aus dem Falle von Mohr und aus unserem Falle, wo sich das Thier vollkommen wohl befand, und erst 23 Tage später durch Entblutung getödtet wurde, hervor, dass pankreaslose, aber sonst noch kräftige Thiere vorübergehend Urin ohne Zucker ausscheiden können. Das gleiche Thier schied einige Tage später eine Portion Urin aus, die

1) Minkowski, Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 31.

2) Mohr, Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1907. Bd. 4.



eine enorm grosse Menge Zucker enthielt. Der Urin ergab polarisirt eine Rechtsdrehung, die einer Zuckermenge von über 31 pCt. entsprach. Nach Fehling titrirt ergaben sich 32 pCt. Der aufs 20fache verdünnte Urin liess, im Gährungsröhrchen angesetzt, die Grenzmarke von 1 pCt. weit hinter sich zurück, was also einem Zuckergehalt von weit mehr als 20 pCt. entspricht. Der Urin, der einen widerlich süssen Geschmack hatte, war noch nach 8 Tagen, bei Zimmertemperatur stehend, in Folge seines hohen Zuckergehaltes vollkommen frei von Bakterientrübung.

Als weitere Beobachtungen, die bei diesen Versuchen gemacht wurden, sei noch kurz das Folgende mitgetheilt:

Es fand sich in einigen Fällen Ausscheidung von Neutralfett in grösseren Mengen im Urin, das eine klare, dicke Schicht über der Harnflüssigkeit bildete.

Bei den zu diesen Untersuchungen verwandten Thieren und bei den zu anderen Zwecken pankreasexstirpirten Hunden, fand sich in allen Fällen, wenn auch nicht andauernd, sondern nur zeitweise, ein obstartiger Geruch und Aceton im frisch gelassenen Harn. Bei den frisch getödteten oder gestorbenen Thieren war dieser obstartige Geruch bei der Section stets wahrnehmbar.

Minkowski[1]) giebt an, mässige Mengen Aceton häufiger gefunden zu haben, Brugsch und Bamberg[2]) haben Aceton nur selten festgestellt.

Linksdrehende Substanzen nach Vergährung haben wir durch Polarisation nur ganz vereinzelt aufgefunden. In der Mehrzahl der Fälle zeigten die Thiere starken Icterus. Es ergab sich aber bei der Section, dass bei geringem Druck auf die Gallenblase mit Leichtigkeit sich Galle in den Darm entleeren liess. Die Frage, ob es sich hierbei um einen abnorm leichten Uebergang der Galle aus den Gallenkapillaren der diabetischen Leber in die Blutgefässe handelt, oder ob vielleicht eine geringe katarrhalische Veränderung der Duodenalschleimhaut schon genügt um den Austritt der Galle zu verhindern, oder ob es sich etwa um eine Veränderung im nervösen Mechanismus der Papilla duodenalis handelt, muss noch weiter untersucht werden. Bayliss und Starling[3]) haben schon auf den Zusammenhang zwischen Pankreas- und Gallensecretion hingewiesen. Der eine von uns hat Untersuchungen am duodenumlosen Hund angestellt, bei dem der Gallenpankreasgang als Fistel an die Bauchdecken genäht worden war. Es zeigte sich nun, dass falls eine Pankreassecretion hervorgerufen wurde, gleichzeitig eine gesteigerte Gallenmenge aus der Fistel abfloss. Es ist daher möglich, dass bei den pankreaslosen Hunden der Icterus dadurch zustande kam, dass die Papilla duodenalis nach dem Wegfall des Mechanismus der Pankreassecretion auch für den damit Hand in Hand gehenden Mechanismus der Gallensecretion vielleicht gestört wurde.

Von Interesse ist noch der folgende Befund. Bei Hund III, dem am 1. 6. 07 das Pankreas exstirpirt wurde, und der am 10. 7. 07 starb,

1) Minkowski, l. c.
2) Brugsch u. Bamberg, Centralbl. f. d. ges. Phys. d. Stoffwechsels. 1908. No. 1.
3) Bayliss und Starling, Journ. of Physiol. 28.



fand sich, dass die Leber im Gegensatz zu der sonst gefundenen Fettleber der pankreasdiabetischen Thiere roth und makroskopisch nicht verfettet aussah. Dieses Thier hat am 18. Tage nach der Pankreasexstirpation 18 Tage lang täglich 75 g Rohrzucker erhalten. Nun ist von Rosenfeld nachgewiesen worden, dass durch Verabreichung von Kohlehydraten die sich beim Diabetes ausbildende Fettleber verhütet wird. Da in unserem Falle das Thier schon 18 Tage diabetisch war, ehe die Rohrzuckerdarreichung einsetzte, so ist es wahrscheinlich, dass bereits eine Fettleber bestand, und es scheint demnach möglich zu sein, dass bereits bestehende Fettleber noch nachträglich durch grosse Gaben von Zucker wieder beseitigt werden kann.

Erwähnen möchten wir noch, dass wir bei einem der diabetischen Thiere wiederholt Erectionen auftreten sahen.

Es wurden weiterhin Versuche darüber angestellt, ob dem Serum des aus der Vena pancreatico-duodenalis ausfliessenden Blutes eine Wirkung auf den Sympathicus oder Vagus zukommt. Eine Vaguswirkung des Blutes nach intravenöser Injection in ein zweites Thier wurde nicht beobachtet, ebenso wenig eine Wirkung auf die sympathischen blutgefässerweiternden und -verengernden Nerven. Der am Kymographion verzeichnete Blutdruck blieb bei der Injection von 10 ccm Pankreaticaserum vollkommen unverändert. Ein weiteres Testobject für eine Sympathicuswirkung bietet die von dem einen von uns angegebene Methode des enucleirten belichteten Froschbulbus. Es wurde von mehreren Paaren Froschbulbi immer der eine in Serum aus der Carotis oder Vena femoralis, der andere in Serum aus der Vena pancreatico-duodenalis gelegt, wobei in den meisten Fällen die kurz vor der Einmündung der Vena pancreatico-duodenalis in die Vena portae vom Duodenum kommenden grösseren Venen unterbunden worden waren, daneben auch alle die anderen vom Duodenum kommenden Venen, soweit dies möglich ist.

Da in 6 unter 10 Versuchen die Pupillen im Pancreaticaserum eine Spur grösser wurden als im Controllserum, so war es möglich, dass vielleicht diese geringfügige Erweiterung durch Fermente hervorgerufen war. Es zeigte sich aber, dass sie weder auf die Wirkung von diastatischem Ferment noch auf die von Trypsin zurückzuführen war.

Bei diesen Versuchen zeigte sich, dass eine 1 proc. Lösung käuflichen Pankreatins in physiologischer NaCl-Lösung die Pupille, gegenüber einer physiologischen NaCl-Lösung, mässig stark erweitert. Gekocht zeigte die Pankreatinlösung ungeschwächte Wirkung, woraus sich ergiebt, dass es sich nicht um eine Fermentwirkung handeln kann, sondern dass wahrscheinlich eine Wirkung der Salzconcentration oder eine Säurewirkung (die Lösung verhielt sich gegen Lakmus sauer) in Folge der Herstellung des käuflichen Pankreatins vorliegt.

Die Ursache davon, dass Serum aus dem Blute der Vena pancreatico-duodenalis, das möglichst frei von Blut aus den Duodenumvenen gewonnen wurde, eine ganz geringe Erweiterung meist einhergehend mit einer Verzerrung der Froschpupille im Vergleich zum Serum aus der Vena femoralis hervorrief, konnte nicht sicher ermittelt werden. Es handelt sich vielleicht um Stoffe, die vom Darm aus in den Blutstrom



abgeführt werden und die durch eine Säurereizung oder eine Störung der Isotonie des Serums sich als geringe Pupillenerweiterung documentiren. So waren von diesen 6 Fällen kurz vor der Entblutung 3 Thieren Säuren und einem Thier eine Alkalilösung eingegossen worden.

Wie das folgende Versuchsbeispiel zeigt, wurden die etwas weiteren Pupillen des Pankreaticaserums nach Zusatz gleicher Mengen einer Atropinlösung nicht so weit als die im femoralen Serum ruhenden Pupillen. In einem anderen Falle wurden die Pupillen im Pankreaticaserum erst etwas weiter, dann nach einigen Stunden enger als die Controllobjecte.

Versuch IV (26. 11. 1907).

Hund erhält um 8 Uhr gemischtes Futter, um 12 Uhr 30 Min. dann 250 ccm $^1/_{10}$ Normal-HCl durch die Schlundsonde, um 1 Uhr in leichter Aethernarkose Blutentnahme durch Glascanülen aus der Vena pancreatico-duodenalis, nach Unterbindung der grösseren Venen vom Duodenum, dann Blutentnahme aus der Vena femoralis. Das geschlagene Blut wird centrifugirt und die Sera gewonnen.

Zu dem einen Bulbus von 11 Paar Froschbulbi kommt dann Pancreaticaserum, zu dem anderen Femoralisserum. Nach 3 Stunden sind die Pupillen im Pancreaticaserum in 10 Fällen weiter und leicht verzerrt, in 1 Fall gleich dem Serum aus der Femoralis.

Dann wird zu 5 von den 11 Bulbipaaren je 3 Tropfen 1 proc. Atropin hinzugefügt. Nach $2^1/_2$ Stunden ist nunmehr in 4 von den 5 Fällen die Pupille im Pancreaticaserum + Atropin enger als die Pupille im Femoralserum + Atropin.

Ergebnisse.

1. Das aus dem Pankreas abfliessende Blut ruft bei pankreaslosen Hunden nach Infusion in den Blutkreislauf weder Verhinderung noch Rückgang der Zuckerausscheidung hervor, es ist dabei gleichgültig, in welcher Verdauungsphase die Thiere sich befanden, die das Blut lieferten[1]).

2. Das Serum, das aus dem Blut der Vena pancreatico-duodenalis möglichst frei vom Blut der aus dem Duodenum kommenden Gefässe gewonnen ist, hat keine Wirkung auf den Blutdruck.

3. Es besitzt keine Wirkung auf den Nervus vagus.

4. Auf den Nervus sympathicus, untersucht an der Pupille des enucleirten belichteten Froschbulbus, hat es ebenfalls keine ausgesprochene Wirkung, jedoch wurde in 6 von 12 Fällen eine ganz geringe Pupillenerweiterung gefunden; manchmal mit einer geringeren Ansprechbarkeit für Atropin, verbunden oder gefolgt von einer geringen Verengerung, beides im Hinblick auf die Controllpupillen. Die erweiterten Pupillen zeigten meist eine geringe Verzerrung der normalen Ovalform.

5. Pankreaslose, sonst gesunde und muntere Hunde können Urinportionen entleeren, die keinen Zucker enthalten.

6. Bei allen Thieren konnte im frisch gelassenen Urin sehr häufig Aceton nachgewiesen werden.

7. Bei den meisten Thieren trat Icterus auf, obwohl bei der Section

1) Nachdem der eine von uns beobachtet hatte, dass Chlorcalciumlösungen beim Kaninchen die Adrenalinglykosurie meist verhindern (Ehrmann, Berlin. Med. Gesellschaft, Sitzung v. 17. 6. 08) haben wir bei weiteren pankreaslosen Hunden wiederholt Chlorcalciumlösungen infundirt, stets ohne Rückgang für die Dextroseausscheidung.



durch leichten Druck auf die Gallenblase schon Galle in den Darm übertrat. Die Ursachen sind noch nicht geklärt.

8. Durch Zuckerverfütterung wurde die sonst bei pankreasdiabetischen Hunden beobachtete Leberverfettung verhindert bezw. eine wahrscheinlich schon bestehende (18 Tage nach der Pankreasexstirpation) beseitigt.

Protokolle.

Hund I. Pankreas exstirpirt am 26. 3. 07, wird am 9. 5. 07 entblutet, lebte 45 Tage. Urin von 2 Uhr bis zum nächsten Mittag 2 Uhr gemessen. Pankreasvenenblut stets in leichter Aethernarkose entnommen.

Datum.	Futter.	Urinmenge. ccm	Dextrose.	Bemerkungen.
26. 3. 07	—	—	—	11,30 Uhr Pankreas total exstirpirt.
28. 3. 07	—	320	1,2 pCt. = 3,80 g	
29. 3. 07	Gemischte Nahrung.	520	1,0 pCt. = 5,2 g	
30. 3. 07	Desgl.	180	1,7 pCt. = 3,06 g	
2. 4. 07	Desgl.	1400	0,8 pCt. = 11,2 g	
3. 4. 07	Desgl.	210	1,2 pCt. = 2,52 g	
4. 4. 07	Desgl.	400	0 pCt. = 0 g	Nylander: 0. Polarisation: 0.
5. 4. 07	Desgl.	300	3,0 pCt. = 9,0 g	
10. 4. 07	Desgl.	350	3,0 pCt. = 10,5 g	
11. 4. 07	500 g Pferdefleisch, 500 ccm Wasser.	? Verlust.	2,8 pCt.	
12. 4. 07	460 g Fleisch, 500 ccm Wasser genommen.	500	7,5 pCt. = 37,5 g	Aceton: 0. Acetessigsäure: 0. β-Oxybuttersäure: 0.
13. 4. 07	400 g Pferdefleisch, 500 ccm Wasser genommen.	350	4,0 pCt. = 14,0 g	Aceton: 0. Acetessigsäure: 0. Auf dem Urin schwimmt eine ca. 1 cm dicke Fettschicht.
14. 4. 07	370 g Fleisch, 230 ccm Wasser.	300	4,3 pCt. = 12,0 g	Geruch des Urins schwach obstartig, kein Fett mehr. Aceton: +. Acetessigsäure: 0.
15. 4. 07	415 g Fleisch, 370 ccm Wasser genommen.	230	3,3 pCt. = 7,7 g	Natrium-Nitroprussidprobe: +. Lieben'sche Probe mit dem Destillat des Urins: +. Acetessigsäure: 0. Nach Vergährung keine Linksdrehung. Versuch: 4,15 Uhr in die Vena jugularis dextra 40 ccm defibrinirtes Blut aus der Vena pancreatica eines gefütterten Hundes. (Während des Vorgangs lässt der Hund ca. 50 ccm Urin.)
16. 4. 07	290 g Fleisch, 200 ccm Wasser.	(ca. 50 ccm verloren.) 250	4,0 pCt. = ca. 12 g	Urin riecht obstartig. Aceton: +. (Nitroprussid u. Lieben.) Acetessigsäure: 0. β-Oxybuttersäure: 0.
17. 4. 07	450 g Fleisch, 100 ccm Wasser.	180 90	3,0 pCt. = 5,4 g 0 pCt. = 0 g	Obstartiger Geruch des Urins. Aceton: +. Acetessigsäure: 0. Nach Vergährung keine Linksdrehung.
18. 4. 07	460 g Fleisch, 300 ccm Wasser.	400	5,7 pCt. = 22,8 g	Riecht sehr schwach obstartig.
19. 4. 07	460 g Fleisch, 200 ccm Wasser.	300	4,3 pCt. = 12,0 g	Vergährt zeigt sich keine Linksdrehung. Versuch: 3,30 Uhr in die l. Vena jugular. wird 100 ccm defibrinirtes Blut aus der Vena pancreat. eines jung., nüchtern. Hundes, der Tags zuvor Pferdefleisch erhalten hatte, infundirt.



Datum.	Futter.	Urinmenge. ccm	Dextrose.	Bemerkungen.
20. 4. 07	460 g Fleisch, 500 ccm Wasser.	420 50	9,5 pCt. = 39,9 g 4,0 pCt. = 2,0 g 41,9 g	Obstartig riechend. Aceton: +. Acetessigsäure: 0.
21. 4. 07	240 g Fleisch, 200 ccm Wasser.	500 11 Uhr a. m.	10,1 pCt. = 50,5 g	Obstartig riechend. Aceton: +.
22. 4. 07	460 g Fleisch, 500 ccm Wasser.	310	8,0 pCt. = 24,8 g 31,0 pCt. = 26,3 g 51,1 g	
23. 4. 07	460 g Fleisch, 450 ccm Wasser.	400 70 40	4,6 pCt. = 18,4 g 4,8 pCt. = 3,4 g 6,4 pCt. = 2,5 g 24,3 g	Obstartig riechend. Aceton: +.
24. 4. 07	240 g Fleisch, 200 ccm Wasser.	70 180 100 350	1,8 pCt. = 3,36 g 4,6 pCt. = 8,28 g 4,3 pCt. = 4,30 g 16,94 g	
25. 4. 07	Wasser umgegossen, 350 g Fleisch.	Umgegoss. Wass. 670 50	2,0 pCt. = 13,4 g 5,6 pCt. = 2,8 g 16,2 g	
26. 4. 07	280 g Fleisch, 370 ccm Wasser genommen.	270 150 420	3,8 pCt. = 10,26 g 3,0 pCt. = 4,50 g 14,76 g	
27. 4. 07	240 g Fleisch, 250 ccm Wasser.	280	4,2 pCt. = 11,76 g	
28. 4. 07	320 g Fleisch, 250 ccm Wasser.	200	5,4 pCt. = 10,8 g	Geruch: Obstartig. Lieben'sche Probe: 0. Acetessigsäure: 0.
29. 4. 07	200 g Fleisch, 200 ccm Wasser.	320	4,0 pCt. = 12,8 g	Stark obstartiger Geruch. Acetonproben: +. Acetessigsäure: 0.
30. 4. 07	460 g Fleisch, 500 ccm Wasser genommen.	310 Verlust ca. 20 ccm	6,0 pCt. = 18,6 g	Versuch: Hund gestern 6 Uhr p. m. mit Kartoffeln, Brot u. Fleisch gefüttert, heute früh nochmals mit Reis u. Kartoffeln. 9 Uhr aus d. Vena pancreatica ca. 50 ccm Blut entnommen. 10 Uhr Einfliessen von 50 ccm defibrinirten Blutes in die l. Vena saphena. (Hund lässt kurz nach d. Einlauf ca. 20 ccm Urin.)
1. 5. 07	330 g Fleisch, 200 ccm Wasser.	7 Uhr 120 12,10 Uhr 40 1.30 Uhr 60 220 Hund lässt um 6 Uhr ca. 200 ccm Urin auf d. Boden.	2,8 pCt. = 3,30 g 6,0 pCt. = 3,60 g 8,4 pCt. = 5,04 g 12,24 g	
2. 5. 07	160 g Fleisch, 250 ccm Wasser.	(Verl. ca. 200 ccm) 7 Uhr 200 10 Uhr 60 1,30 Uhr 40 300 (Verlust).	4,6 pCt. = 9,20 g 0,7 pCt. = 0,42 g 0,6 pCt. = 0,24 g 9,88 g	Aceton: +. Acetessigsäure: 0.
3. 5. 07	360 g Fleisch, 400 ccm Wasser.	270	4,0 pCt. = 10,8 g	Aceton: 0. Acetessigsäure: 0.
4. 5. 07	70 g Fleisch, 100 ccm Wasser.	300	5,3 pCt. = 15,4 g	Versuch: 3,30 Uhr 30 ccm Blut aus der Vena pancreatica eines gemischt gefüttert. Hundes in die l. Vena saphena infundirt.



Datum.	Futter.	Urinmenge. ccm	Dextrose.	Bemerkungen.
5. 5. 07	280 g Fleisch, 300 ccm Wasser.	7,30 Uhr 115 11 Uhr 75 190	4,8 pCt. = 5,52 g 5,2 pCt. = 3,90 g 9,42 g	
6. 5. 07	160 g Fleisch, 150 ccm Wasser.	130	1,2 pCt. = 1,56 g	Sehr stark nach Aceton riechend. Aceton: +. Acetessigsäure 0. Nach Vergährung Linksdrehung: 0,1 pCt.
7. 5. 07	100 g Fleisch, 60 ccm Wasser.	8,30 Uhr 120 1 Uhr 90 210	4.4 pCt. = 52,89 g 0,8 pCt. = 0,72 g 60,0 g	
8. 5. 07	230 g Fleisch, 250 ccm Wasser.	?	6 pCt.	
9. 5. 07	—	—	—	Durch Halsschnitt getödtet. Blut riecht intens. nach Aceton. Leber hellgelb, verfettet. Section: Viele Drüsen im Mesenterium. Keine Reste v. Pankreasgewebe mehr (Dr. Davidsohn). Nieren: Mark homogen weisslich.
Hund II. Pankreas exstirpirt am 30. 4. 07. Getödtet am 9. 6. 07, gelebt 40 Tage.				
30. 4. 07	—	—	—	Pankreas exstirpirt, 10 Uhr a. m.
1. 5. 07	Wasser.	—	—	Erbrechen.
2. 5. 07	200 g Fleisch, Wasser.	200	2,5 pCt. = 5,0 g	
3. 5. 07	200 g Fleisch, 400 ccm Wasser.	750	6,0 pCt. = 45,0 g	
4. 5. 07	500 g Fleisch, 500 ccm Wasser genommen.	630	5,4 pCt. = 34,0 g	Einige Fettaugen auf d. Urin. Versuch: Hund, der um 10,30 Uhr reichlich gefressen, wird zwisch. 2,30 u. 3 Uhr aus d. Vena pancreatica Blut entnommen, das defibrinirt wird. 4,15 Uhr wird d. Hund II 50 ccm dieses defibrinirten Pankreasvenenbluts in die l. V. saphena infundirt. (Beim Aufbinden lässt er ca. 150 ccm Urin.)
5. 5. 07	490 g Fleisch, 500 ccm Wasser.	(Verlust 150 ccm) 7,30 Uhr 510 11 Uhr 180 690	4,6 pCt. = 23,46 g 6,3 pCt. = 11,34 g 34,80 g	Viel Fettaugen auf dem Urin.
6. 5. 07	600 g Fleisch, 800 ccm Wasser genommen.	Gest. Abend 320 8,30 Uhr a. m. 530 850	5,3 pCt. = 16,96 g 6,0 pCt. = 31,80 g 48,76 g	Versuch: 3,30 bis 4 Uhr werden 150 ccm Pankreasvenenblut in die V. saphena infundirt. Der betreffende Hund hatte um 12 Uhr Kartoffeln mit 50 g Zucker erhalten, aber nur wenig davon gefressen. 1$^1/_2$ St. später (1,30 Uhr) Blutentnahme aus d. V. pancreat.
7. 5. 07	Desgl.	7.30 Uhr 860 1 Uhr 360 1220	4,2 pCt. = 36,12 g 5,0 pCt. = 18,0 g 54,12 g	Fett auf dem Urin.
8. 5. 07	Desgl.	8,30 Uhr 780 3,35 Uhr 235 1015	5,2 pCt. = 40,56 g 4,4 pCt. = 10,34 g 50,9 g	Versuch: 3 Uhr erhält 145 ccm Pankreasvenenblut infundirt. Der betreffende Hund hatte gestern gefressen und bekam heute um 11 Uhr gemischte Nahrung. Um 2,5 Uhr 200 ccm $^1/_{10}$ N. = HCl durch d. Schlundsonde, dann wird das Blut aus der V. pancreatica entnommen.



Datum.	Futter.	Urinmenge. ccm	Dextrose.	Bemerkungen.
9. 5. 07	600 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	7,30 Uhr 730 1 Uhr 260 990	6,5 pCt. = 47,45 g 4,8 pCt. = 12,45 g 59,93 g	Aceton: +.
10. 5. 07	Desgl.	8,30 Uhr 720 2 Uhr 200 920	7,6 pCt. = 54,72 g 4,5 pCt. = 9,0 g 63,72 g	Aceton: +.
11. 5. 07	Desgl.	8 Uhr 735 1,30 Uhr 160 895	6,0 pCt. = 51,0 g 4,5 pCt. = 7,2 g 58,2 g	Aceton: +.
12. 5. 07	Desgl.	800	6,6 pCt. = 52,0 g	
13. 5. 07	660 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	780	5,5 pCt. = 42,4 g	
14. 5. 07	600 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	(Verlust.) 250	4,9 pCt. = 12,25 g	Urinverlust (aus Versehen weggegossen).
15. 5. 07	Desgl.	750	5,2 pCt. = 39,60 g	Riecht obstartig; keine Acetessigsäure. Aceton: +.
16. 5. 07	Desgl.	980	4,9 pCt. = 48,02 g	Urin enthält ziemlich viel Fett.
17. 5. 07	520 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	490	7,0 pCt. = 34,3 g	Thier weniger lebhaft, Urin riecht stark obstartig. Aceton: +.
18. 5. 07	580 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	730	5,3 pCt. = 38,69 g	Sehr stark obstartig riechend. Thier munter.
19. 5. 07	Hat nur ca. 300 g Fleisch gefr., 680 ccm Wasser.	1000	—	Riecht stark obstartig.
20. 5. 07	300 g Fleisch, 300 ccm Wasser.	12 Uhr 600 12,30 Uhr 230	? 3,4 pCt. = 7,82 g	Munter.
21. 5. 07	300 g Fleisch, 500 ccm Wasser.	1050	55,0 pCt. = 57,75 g	Aceton: +.
22. 5. 07	Desgl.	850	4,4 pCt. = 37,4 g	Aceton: +.
23. 5. 07	Desgl.	Nicht untersucht.	—	
24. 5. 07	Desgl.	2000	5,5 pCt. = 110,0 g	Hat Durchfälle.
25. 5. 07	Desgl.	2000	5,5 pCt. = 110,0 g	Desgl.
26. 5. 07	Desgl.	Urin mit Koth gemischt.	—	Desgl.
27. 5. 07	Desgl.	800	3,2 pCt. = 25,0 g	Wegen der Durchfälle erhält der Hund um 9,30 Uhr 5 g Calc. carbonc. i. Wasser durch Sonde. Thier zeigt häufige Erectionen.
28. 5. 07	600 g Fleisch, 800 ccm Wasser genommen.	2 Uhr 60 4 Uhr 270	3,6 pCt. = 34,56 g 3,5 pCt. = 9,45 g 43,01 g	Keine Durchfälle mehr. Erectionen des Penis. Versuch: Der blutspendende Hund erhielt gestern und heute um 11,45 Uhr 38 g Dextroselösung, trinkt darauf mässig Milch. Um 2,45 Uhr (nach 3 St.) entblutet. 5 Uhr Einfliessenlassen in die l. Vena iugularis von 250 ccm Pankreasvenenblut + ca. 30 ccm Secretinlösung. (Der saure Schleimhautextract des Duodenums zweier Hunde stark alkalisch gemacht.)
29. 5. 07	600 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	1300	2,7 pCt. = 35,1 g	
30. 5. 07	Desgl.	450	3,2 pCt. = 14,4 g	
31. 5. 07	Desgl.	1350	4,0 pCt. = 54,0 g	Hund munter, hat gross. Appetit.
1. 6. 07	800 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	1070	4,2 pCt. = 44,99 g	Aceton: 0.
2. 6. 07	Desgl.	1010	4,6 pCt. = 46,46 g	Aceton: 0.
3. 6. 07	—	1270	5,0 pCt. = 63,5 g	Durchfälle.



Datum.	Futter.	Urinmenge. ccm	Dextrose.	Bemerkungen.
4. 6. 07	700 g Fleisch, 800 ccm Wasser genommen.	1150	6,0 pCt. = 69,0 g	
5. 6. 07	700 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	900	5,0 pCt. = 49,5 g	
6. 6 07	Desgl.	1100	4,8 pCt. = 52,8 g	
7. 6. 07	Desgl.	750	4,2 pCt. = 31,5 g	
8 6. 07	Desgl.	1500	4,0 pCt. = 52,0 g	Versuch: 200 ccm Pankreasvenenblut mit 30 ccm Secretin infundirt in die V. jugularis.
9. 6. 07	500 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	1 Uhr 1150 1,10 Uhr 100 1250	2,7 pCt. = 31,05 g 0,4 pCt. = 0,04 g 31,45 g	Hund II durch Entbluten getödtet. Leber verfettet.
Hund III. Pankreas exstirpirt am 1. 6. 07, gestorben 10. 7. 07, gelebt 40 Tage.				
1. 6. 07	—	—	—	Operation.
2. 6. 07	—	Hat noch keinen Urin gelassen.	—	
3. 6. 07	800 ccm Wasser getr.	2,30 Uhr 190	1,0 pCt. = 9,0 g	
4. 6. 07	Hat 700 ccm Wasser getr., 500 g Fleisch gefressen.	750	3,8 pCt. = 28,5 g	
5. 6. 07	450 ccm Wasser getr., 500 g Fleisch.	400	9,2 pCt. = 16,8 g	
6. 6. 07	2,45 Uhr 500 g Fleisch, 500 ccm Wasser getr. 3 Uhr. 7 Uhr.	500	5,6 pCt. = 28,0 g	
7. 6. 07	800 ccm Wasser, 380 g Fleisch.	760	3,0 pCt. = 22,8 g	
8. 6. 07	500 ccm Wasser getr., 500 g Fleisch.	1,30 Uhr 420	5,4 pCt. = 22,6 g	Versuch: 3.30 Uhr 120 ccm Blut aus der V. pancreatico-duodenalis eines gefütterten Hundes werden mit 20 ccm Secretin in die linke Unterschenkelvene infundirt.
9. 6. 07	500 g Fleisch, 800 ccm Wasser.	1 Uhr 700 2 Uhr 100 800	3,2 pCt. = 22,4 g 1,2 pCt. = 1,2 g 23,6 g	Aceton: +.
10. 6. 07	Hat 360 g Fleisch gefr., 400 ccm Wasser getr.	350	3,4 pCt. = 11,0 g	Aceton: +.
11. 6. 07	500 g Fleisch, 800 ccm Wasser genommen.	700	3,2 pCt. = 22,4 g	Aceton: +.
12. 6. 07	Desgl.	550	2.2 pCt. = 17,10 g	Aceton: 0.
13.—14. 6. 07	500 g Fleisch, 350 ccm Wasser.	1050	2,3 pCt. = 24,15 g	
15. 6. 07	780 ccm Wasser, 500 g Fleisch.	600	5,3 pCt. = 31,8 g	
16. 6. 07	Desgl.	700	4,0 pCt. = 28,0 g	
17. 6. 07	Desgl.	700	4.2 pCt. = 29,4 g	
18. 6. 07	300 ccm Wasser, 500 g Fleisch.	300	4.0 pCt. = 12,0 g	
19. 6. 07	800 ccm Wasser, darin 75 g Rohrzucker, 150 g Fleisch.	1000	7,0 pCt. = 70,0 g	
20. 6. 07	500 g Fleisch, 75 g Zucker in 800 ccm Wasser.	1000	10,8 pCt. = 108,0 g	

Datum.	Futter.	Urinmenge. ccm	Dextrose.	Bemerkungen.
21. 6. 07	230 g Fleisch, 800 ccm Wasser mit 75 g Zucker.	730	9,7 pCt. = 70,8 g	
22. 6. 07	Alles getr., geringer Zuckerrückstand am Boden; nur 50 g Fleisch gefr.	790	7,8 pCt. = 61,6 g	
23. 6. 07	900 ccm Wasser + 75 g Zucker, 280 g Fleisch gefr.	900 (Verlust.)	7,0 pCt. = 63,0 g	Trinkt vor Durst etwas Urin, den er in die Fleischschaale gelassen.
24. 6. 07	115 g Fleisch, 900 ccm Wasser mit 75 g Zucker.	850	7,2 pCt. = 59,7 g	
25. 6. 07	300 g Fleisch, 800 ccm Wasser mit 75 g Zucker.	900	7,0 pCt. = 63,0 g	Versuch: 3,30 Uhr 150 ccm Pankreasvenenblut werden infundirt, der dazu benutzte Hund war drei Stunden vorher gefüttert worden und hatte vor dem Auf binden 30 g Rohrzuckerlösung per os erhalten.
26. 6. 07	75 g Zucker in 900 ccm Wasser, 300 g Fleisch.	900	6,8 pCt. = 61,7 g	
27. 6. 07	Desgl.	900	7,0 pCt. = 63,0 g	
28. 6. 07	Desgl.	1000	7,4 pCt. = 74,0 g	
29 6. 07	400 g Fleisch, 75 g Zucker in 900 ccm Wasser.	900	7,6 pCt. = 68,4 g	
30 6. 07	Desgl.	?	?	
1. 7. 07	Desgl.	1500	5,8 pCt. = 87,0 g	
2. 7. 07	Desgl.	1500	5,8 pCt. = 87,0 g	
3. 7. 07	75 g Zucker in 900 ccm Wasser, 5 g Na. bicarb.	900	6,9 pCt. = 62,0 g	Urin schwach alkalisch.
4. 7. 07	75 g Zucker in 900 ccm Wasser, dazu 25 g Na_2CO_3.	1200	6,0 pCt. = 72,0 g	Urin alkalisch.
5. 7. 07	360 g Fleisch, 900 ccm Wasser mit 75 g Zucker u. 5 g Na_2CO_3.	880	8,7 pCt. = 76,56 g	
6. 7. 07	Hat alles Fleisch stehen lassen, 900 ccm Wasser ohne Zusatz.	320 (Verlust.)	8,0 pCt. = 25,6 g	
7. 7. 07	Kein Fleisch gefr., 900 ccm Wasser.	250	7,4 pCt. = 18,5 g	
8. 7. 07	Desgl.	350	7,4 pCt. = 25,9 g	
9 7. 07	800 ccm Wasser.	230	2,0 pCt. = 4,6 g	Thier ganz theilnahmslos, liegt auf der Seite, vollkommen unfähig zum Sitzen.
10. 7. 07	—	—	—	Exitus. Section: Leber: roth, nicht verfettet wie bei früheren Thieren. Keine Pankreasreste.

XXVII.

Aus dem pharmakolog. Institut der deutschen Universität in Prag.

Ueber Inositurie und die physiologische Bedeutung des Inosits.

Von

cand. med. **Emil Starkenstein,**

Demonstrator am Institut.

Die physiologischen Arbeiten über den Inosit lassen sich mit Rücksicht auf die Vorstellungen, die man von der Chemie dieses Körpers hatte, in zwei Gruppen theilen. Die erste und bei weitem grössere blieb nicht unbeeinflusst von den ersten chemischen Untersuchungen. Scherer (1), der den Inosit im Herzmuskel des Rindes entdeckte, stellte für ihn die empirische Formel $C_6H_{12}O_6$ fest. Trotzdem ihm die wichtigsten Eigenschaften des Traubenzuckers fehlten, wurde er doch auf Grund des süssen Geschmacks und mit Rücksicht auf die Summenformel den Zuckern zugezählt und für eine dem Traubenzucker nahestehende Modification angesehen. Von diesen Gesichtspunkten aus waren nun auch die ersten physiologischen Arbeiten über den Inosit geleitet. Man suchte seine Beziehung zum Stoffwechsel und sein Verhalten beim Diabetes mellitus und insipidus zu ergründen.

Im Jahre 1882 fand Maquenne (2), dass dem Inosit die Structurformel des Hexahydrohexaoxybenzols zukomme, und dies fand später durch Darstellung einer Reihe von Benzolderivaten aus Inosit seine Bestätigung. Die nach dieser Zeit veröffentlichten Arbeiten über den Inosit befassten sich zum grossen Theil mit dem Nachweis desselben im Thier- und Pflanzenreich, theilweise war das Augenmerk auf etwaige Uebergänge von Inosit in Zucker gerichtet, in dem Sinne, dass der Inosit als ein Bindeglied zwischen Kohlehydraten und den aromatischen Körpern angesehen werden könnte. Das Resultat der Untersuchungen über die Verbreitung des Inosits war, dass er in keinem Organ des thierischen Organismus fehle, dass er sich ebensoweit verbreitet im Pflanzenreich vorfindet und aus diesem in zahlreiche Stoffe übergehe. So findet er sich im Bier, Wein, Brot u. s. w. Eine ausführliche Zusammenstellung der diesbezüglichen Litteratur findet sich bei Lippmann (3), auf die ich hier verweisen möchte.

Was nun die früheren Arbeiten über die physiologische Bedeutung des Inosits anbelangt, so führten diese zu keinem einwandfreien Resultat,



da sich die Ergebnisse der einzelnen Autoren in manchen Punkten widersprachen. Es schien daher gerechtfertigt, einige der bereits früher behandelten Fragen neuerlich zu untersuchen; so vor Allem: 1. Hat die Inositurie eine Beziehung zur Glykosurie? 2. Die Bedeutung der Inositurie beim Diabetes insipidus und bei künstlich erzeugter Polyurie. 3. Die physiologische Bedeutung des Inosits. 4. Schicksal des Inosits im Thierkörper. — Der zur Untersuchung verwendete Inosit ward von der Gesellschaft für Chemische Industrie in Basel aus Phytin dargestellt, und es sei derselben an dieser Stelle für das werthvolle Präparat der beste Dank ausgesprochen.

I.

Die zum Theil widersprechenden Resultate früherer Untersuchungen dürften hauptsächlich auf die mangelhafte Darstellung des Inosits zurückzuführen sein. Die am meisten gebrauchte Darstellungsmethode Cooper-Lanes (4) beruht auf Ausfällung des Harns oder der Gewebsextracte mit neutralem Bleiacetat, dann Fällen des Inosits mit basischem Bleiacetat, Zersetzen des Niederschlags mit Schwefelwasserstoff und Ausfällen des Inosits aus dem eingeengten Filtrat mit Aether-Alkohol. Bourquelot (5) empfahl, den Harn zuerst mit Bleiacetat in saurer, dann in neutraler Lösung zu fällen und anschliessend den Inosit mit basischem Bleiacetat. Etwas modificirt wurden diese Methoden von Paul Mayer (6). Vor Kurzem hat Meillère (7) angegeben, den Harn zuerst mit Baryumnitrat, Bleinitrat und Silbernitrat zu fällen und das Filtrat mit basischem Bleiacetat.

Bei all den angeführten Methoden fehlen Belegzahlen für die Ergiebigkeit derselben. Bei meinen quantitativen Untersuchungen fand ich, dass sie alle mehr oder weniger grosse Verluste an Inosit bedingen, oder dass dieser durch die Alkohol-Aetherfällung mit Schmieren aus dem Harn verunreinigt war. Die besten Resultate hat Paul Mayer mit der von ihm angegebenen Methode erzielt.

Ich habe es nun versucht, die bisher gebrauchten Methoden dahin zu modificiren, dass einerseits die Ausbeute eine fast quantitative wurde, anderseits der Inosit frei von Verunreinigungen und schmelzpunktsrein zur Wägung kam. Der Gang dieser bei meinen Untersuchungen verwendeten Methode ist folgender:

Der Harn oder der nach Auscoagulirung des Eiweisses erhaltene wässerige Organextrakt wird schwach mit Essigsäure angesäuert und mit Baryumnitrat und Silbernitrat ausgefällt. Um das langwierige Nachwaschen zu vermeiden, empfiehlt es sich, von dem Filtrat aliquote Theile zu nehmen und dies am Schluss nach der Wägung in Rechnung zu ziehen.

Das Filtrat wird mit Natriumphosphat versetzt und mit Natronlauge alkalisch gemacht. (Es wird neben den alkalischen Erden auch das überschüssige Silber ausgefällt.) Nach neuerlichem Filtriren wird wiederum schwach angesäuert und mit neutralem Bleiacetat in geringem Ueberschuss versetzt. Das Filtrat dieser Fällung wird durch Ammoniak alkalisch gemacht, mit basischem Bleiacetat vollständig ausgefällt und einige Stunden stehen gelassen. Hierauf filtrirt und wäscht man den



Niederschlag. Dieser wird mit Schwefelwasserstoff zersetzt, das Filtrat zur Trockene eingedampft.

Den Rückstand nimmt man in wenig Wasser auf und kocht mit Thierkohle. Das vollkommen klare und farblose Filtrat wird nun mit concentrirter Essigsäure versetzt und fast zur Trockene eingedampft, dann in wenig concentrirter Essigsäure aufgenommen und mit absolutem Alkohol oder Methylalkohol versetzt. Nach einiger Zeit kann man den auskrystallisirten Inosit auf ein gewogenes Filter bringen, mit Aether waschen, trocknen und wägen. — Zur Identificirung wurde neben der Scherer'schen Inositreaction in der Modifikation von Salkowski (5) auch meistens, wo es die Mengenverhältnisse des erhaltenen Inosits zuliessen, eine Schmelzpunktbestimmung gemacht (ca. 217°).

Mit dieser Methode konnte ich aus Harnen, denen Inosit in Mengen von 0,05—0,5 g zugesetzt wurde, 92—96 pCt. wiedergewinnen, anderseits liessen sich damit auch Spuren von Inosit im Harne nachweisen.

II.

Auf Grund dieser Darstellungsmethode suchte ich nun vor Allem der Frage näher zu treten, ob der Inosit beim Diabetiker in irgend welcher Beziehung zur Glykosurie stehe, ferner die Bedeutung seines Auftretens im normalen Harn und bei Diabetes insipidus festzustellen.

Die älteren Untersuchungen dieser Fragen gehen auf die Namen Külz, Strauss und Vohl zurück. Es galt vor Allem festzustellen, ob das Auftreten von Inosit im Harn etwas Pathologisches oder Physiologisches sei. Während nun Külz (8) im normalen Harn keinen Inosit fand, behauptet Hoppe-Seyler (9), dass er in Spuren in jedem normalen Harne vorkomme.

Dähnhard (10) gelang es, aus 16 Pfund Rinderharn 0,1 g Inosit darzustellen. In einer Abhandlung über die einfache, zuckerlose Harnruhr theilt Strauss (11) die Beobachtung von drei Fällen mit, wo nach reichlichem Wassergenuss Inosit im Harn auftrat; es schien sich um eine Ausschwemmung der in den Organen abgelagerten Substanz zu handeln. — Um sich von der Richtigkeit dieser Auffassung zu überzeugen, versuchte Külz (12) die experimentelle Nachprüfung dieser Erscheinung am Kaninchen. Er injicirte grosse Mengen physiologischer Kochsalzlösung, und konnte in dem gesammelten Harn thatsächlich Inosit nachweisen. Auch durch Versuche am Menschen konnte er die Beobachtung von Strauss bestätigen.

Das Auftreten von Inosit im Harn bei Diabetes insipidus glaubte man auf dieselbe Ursache zurückführen zu können, auf eine Ausschwemmung des Inosits der Gewebe. Eine Reihe späterer Untersuchungen über Diabetes insipidus nahm auf das Auftreten von Inosit Rücksicht, doch sind die Resultate nicht übereinstimmend. Es fanden Neukomm (13), Schulze (14), Mosler (15) und Ebstein (16) stets Inosit im Harn bei Diabetes insipidus, während Pribram (17) und Bürger (18) diesen nicht nachweisen konnten.

Während nun diese Art von Inositurie in der Annahme der Ausschwemmung eine leichte Erklärung fand, die sich durch das Experiment



stützen liess, glaubte man, dass die Inositurie, die bisweilen bei Diabetes mellitus auftritt, in einer engeren Beziehung zur Glykosurie stehe. Die erste diesbezügliche Mittheilung stammt von Vohl (19). Er beobachtete bei einem Diabetiker eine ständige Abnahme des Zuckers, während sich das somatische Verhalten des Patienten nicht gebessert hatte. Vohl dachte nun, es könnte an Stelle des Zuckers Inosit getreten sein, und es gelang ihm thatsächlich, in der täglichen Harnmenge 18—20 g Inosit nachzuweisen. Eine zweite ähnliche Beobachtung, jedoch mit viel geringerer Inositmenge, ist von Leva (20) mitgetheilt. Dieser fand bei plötzlicher Abnahme des Zuckers 0,00128—0,0788 pCt. Inosit im Harn eines Diabetikers.

Angeregt durch die Mittheilung Vohl's versuchte es Külz durch Untersuchungen am Diabetiker festzustellen, ob der Inosit in irgend welcher Beziehung zum Zucker stehe. Er suchte nachzuweisen, ob der Inosit einen Einfluss auf die Glykogenbildung habe, ob er die Zuckerausscheidung des Diabetikers beeinflusse und ob per os eingeführter Inosit im Harn erscheine, ob ferner nicht schon im normalen Harn Spuren von Inosit zu finden wären. Die Versuche führten zu dem Resultat, dass eingeführter Inosit weder die Glykogenbildung noch die Zuckerausscheidung beeinflusse. Von 30—50 g per os verabreichten Inosits fand Külz nur 0,9 pCt. im Harn wieder. Er schloss daher, dass der Inosit fast vollkommen verbrannt werde, eventuell als Energiequelle für den Diabetiker an Stelle von Zucker dienen könnte.

Da aber die Substanz als solche wegen ihres äusserst hohen Preises als Nährmittel nicht verwendet werden konnte, so empfahl Külz Salat aus grünen Bohnen, die ja reichliche Mengen von Inosit enthalten. Külz selbst gab einem Diabetiker solche Mengen von Bohnensalat, dass nach seinen Angaben eine ganze Familie hätte satt werden können; dies führte starke Diarrhöen herbei, Inosit konnte aber im Harn nicht nachgewiesen werden. In Folge dessen bezweifelte Külz auch, wie bereits erwähnt, dass normaler Harn Inosit enthalte.

In neuerer Zeit suchten Meillère und Camus (21) die Beziehung der Inositurie zur Glykosurie experimentell zu belegen. Sie fanden, dass der Piqûre eine Inositausscheidung folge, in deren Höhepunkt die Glykosurie einsetze, auf der Höhe der letzteren ist die Inositurie verschwunden.

Während nun die bisherigen Arbeiten keinen eindeutigen Schluss zulassen, ob der Inositurie eine Bedeutung als Stoffwechselanomalie zukomme, so glaube ich auf Grund einer Reihe von Untersuchungen dies in Abrede stellen zu können. Es scheint das vermehrte Auftreten von Inosit im Harn hauptsächlich durch Polyurie bedingt zu sein, und diese Bedeutung kommt der Inositurie ebenso beim Diabetes mellitus zu wie beim Diabetes insipidus.

Vor Allem konnte ich in jedem normalen Harn bei Untersuchung ganzer Tagesmengen Spuren von Inosit nachweisen. Analog den Versuchen von Strauss und Külz (l. c.) fand ich die Inositmenge nach reichlichem Wassergenuss entsprechend der vermehrten Harnmenge vermehrt. Ich untersuchte ferner einige Diabetikerharne mit 6—8 pCt. Zucker. Von den Resultaten seien einige hier angeführt: In 2 l Harn

fand ich (nach bis zur Inactivität derselben durchgeführter Vergährung) 0,16 g Inosit = 0,008 pCt. In 3580 ccm Harn (ebenso behandelt) waren 0,2043 g = 0,007 pCt. enthalten. Vergleicht man diese Zahlen mit den von Leva (l. c.) angegebenen Inositwerthen (0,001 pCt. bis 0,07 pCt.), so ergiebt sich, dass diese in dieselbe Werthgrenze fallen, und es lässt sich schon mit grosser Wahrscheinlichkeit sagen, dass sich solche Mengen von Inosit in jedem Diabetikerharn finden.

Dass für eine derartige Inositausscheidung die bestehende Glykosurie nicht erst irgend welche Bedingungen schaffe, ergab sich aus der Untersuchung eines Falles von Diabetes insipidus. In einer Tagesmenge von 5 l zuckerfreien Harns fanden sich 0,4589 g Inosit = 0,0089 pCt., eine Zahl, die den früheren und den von Leva angegebenen vollkommen nahesteht. Schliesslich ist auch das percentuelle Verhältniss der Inositmenge im normalen Harn (0,001—0,003 pCt.) diesen Angaben analog. — Selbst die experimentelle Inositurie, wie sie Meillère und Camus beschrieben, möchte ich nicht als einen Widerspruch zu der Annahme ansehen, dass die Inositurie in keiner Beziehung zur Glykosurie stehe, sondern lediglich durch vermehrte Wasserausscheidung bedingt sei; denn in der genannten Mittheilung der beiden Autoren finden sich keine Zahlen über die Stärke der Diurese, und wir wissen, nach den Angaben Claude-Bernards, dass die Piqûre auch von einer mehr minder ausgiebigen Diurese begleitet ist. Dies würde auch das Ansteigen der Inositausscheidung erklären.

Anderseits bewiese dieses Experiment einen Uebergang der Inositurie in Glykosurie, während bei den mitgetheilten Untersuchungen gerade das Umgekehrte der Fall war. Es müsste sich schliesslich eine Beziehung von Inositurie zur Zuckerausscheidung auch bei andern experimentell erzeugten Glykosurien nachweisen lassen. Nun fand ich aber bei Phlorhidzin-Kaninchen trotz starker Glykosurie in der Inositausscheidung keine Aenderung gegenüber der Norm. Die Harnmenge war ebenfalls nicht nennenswerth vermehrt. Was den Fall Vohl's betrifft, so lässt sich dieser nur schwer deuten, da in der genannten Mittheilung alle näheren Angaben bezüglich der Glykosurie und Grösse der Harnausscheidung fehlen. Doch wäre die bereits öfter geäusserte Annahme nicht von der Hand zu weisen, dass es sich hier um einen Uebergang von Diabetes mellitus in Diabetes insipidus handelte. Erwähnt sei ferner noch, dass auch Henri Georges (22) in zahlreichen Krankheitsfällen ohne Glykosurie vermehrte Inositausscheidung beobachtete.

Die angeführten Versuche dürften wohl zu dem Resultate führen, dass die Inositurie als keine specielle Stoffwechselstörung anzusehen ist, dass sie in keiner Beziehung zur Glykosurie stehe, sondern lediglich eine durch vermehrte Wasserausscheidung vermehrte Ausschwemmung des im normalen Harn in Spuren vorkommenden Inosits ist. Doch schliessen es diese Versuche nicht aus, dass zwischen dem Inosit und den Kohlehydraten innere Beziehungen bestehen, eine Annahme, die vor wenigen Tagen von Neuberg (23) dadurch bestätigt wurde, dass es ihm gelang aus dem Inosit Furfurol abzuspalten.



III.

Physiologische Bedeutung des Inosits in den Geweben.

Der Inosit wurde unter den Extractivstoffen des Muskels entdeckt und es lag die Frage nahe, ob er ähnlich dem Glykogen oder Zucker zur Ernährung des Muskels und des Organismus beitrage. — Gestützt wurde diese Behauptung durch die weite Verbreitung, die der Inosit im Thierkörper hat: er findet sich in jedem Organe. Gleichverbreitet ist der Inosit im Pflanzenreich und es führten auch die Untersuchungen Meillère's (24) zu dem Schluss, dass der Inosit als ein normaler Bestandtheil des Parenchyms der Blätter von höheren Pflanzen anzusehen ist. — Auch das von Posternak (25) in den Pflanzen entdeckte Phytin enthält Inosit gebunden. Phytin zerfällt mit Salzsäure gekocht in Inosit und Phosphorsäure. Nun haben aber weitere Untersuchungen ergeben, dass die Menge des in den Pflanzen vorkommenden Inosits mit dem Alter der Pflanze variirt; er findet sich in den unreifen Früchten viel reichlicher als in den reifen und auch die im Wachsthum begriffenen Organe führen ihn in grösserer Menge, als die ausgewachsenen. Diese Befunde legten den Schluss nahe, dass der Inosit beim Wachsthum der Zelle verbraucht werde. Auch Soase (28) kam zu dem Schluss, dass der Inosit mit Beginn des Keimens erscheint, wenn alle Reservestoffe erschöpft sind, verschwindet auch der Inosit.

Von diesen Befunden im Pflanzenreiche ausgehend suchte ich nun festzustellen, ob nicht im Thierreiche ein ähnliches Verhalten vorliege und die folgenden Versuche können dies bestätigen. Ich untersuchte die Gehirne und die Skelettmuskulatur von jugendlichen und alten Individuen und fand stets in den jugendlichen Organen mehr Inosit als in den ausgewachsenen. In den Gehirnen von 8 jungen Kaninchen eines Wurfes (20 Stunden alt) fand ich in 0,85 g Trockensubstanz 0,0612 g Inosit = 7,2 pCt. Im Gehirn des Mutterthieres dagegen in 2,6 g Trockensubstanz nur 0,3 pCt. — Im Gehirn eines einige Tage alten Kalbes fand ich in 278 g frischer Substanz 0,5663 g = 0,2 pCt., im Gehirn eines alten Stieres dagegen in 407 g frischer Substanz 0,3299 g = 0,081 pCt. Inosit. Es dürfte also im Thierreich ebenso wie im Pflanzenreich der Inosit für das Wachsthum der Zelle von Bedeutung sein. Dafür spricht auch sein Vorkommen im Sperma und ich konnte ihn nun auch im Dotter des Hühnereis nachweisen (0,02 pCt.). — Da sich ferner zeigte, dass der Inosit aus der Muskulatur eines Kaninchens, das 11 Tage hungerte, nicht geschwunden war, so ist wohl anzunehmen, dass er nicht aus der Nahrung stammt und in den Organen abgelagert wird, sondern als ein normaler Zellbestandtheil anzusehen ist.

IV.

Schicksal des Inosits im Thierkörper.

Grobe Versuche über das Schicksal des Inosits im Thierkörper führte als erster Külz aus. Er injicirte Kaninchen Inosit und sah, dass er in den Harn überging (alimentäre Inositurie). Das Schicksal der Substanz im Körper glaubte er aus den bereits citirten Versuchen am Menschen



deduciren zu können. Da von 50 g per os gegebenen Inosits nur 0,9 pCt. im Harn wiedererschienen, nahm Külz an, dass der Körper Inosit nahezu vollständig verbrenne, dass ferner Inosit auf Grund dieser Thatsache als eine Energiequelle für den Diabetiker anzusehen sei.

Vor einigen Jahren nahm Giacosa (26) diese Versuche wieder auf. Er injicirte einem Kaninchen und einem Hunde 3—4 g Inosit intravenös und fand ca. 25 pCt. wieder. Genauere Versuche über die Grösse der Inositausscheidung wurden von Paul Meyer (l. c.) durchgeführt. Nach subcutaner Injection grösserer Mengen von Inosit (bis zu 10 g) fand dieser bis zu 50 pCt. der Substanz im Harn wieder. Bei Verabreichung per os dagegen erhielt er nur geringe Werthe.

Es schien von allem Anfang an unwahrscheinlich, dass eine Substanz, die sich in solcher Verbreitung im Körper findet, nach Zuführung vollständig verbrannt werden sollte. Dagegen spricht auch der bereits erwähnte Befund, dass selbst nach 11tägigem Hungern die Muskulatur eines Kaninchens nicht frei von Inosit war. Allerdings wird beim Hungerthier der Inosit besser ausgenützt, worauf auch schon Paul Mayer hinwies.

Ich wiederholte nun die bereits angestellten Versuche der Inositverfütterung und fand Werthe, die den von Paul Mayer angegebenen wohl am nächsten kommen. Bei Verfütterung per os an Kaninchen fand ich von 0,5 g ca. 5 pCt. wieder. Nach subcutaner Injection derselben Menge 42 pCt., nach intravenöser gegen 50 pCt. Nach subcutaner Injection von 2 g fand ich 57,9 pCt. wieder. Es ist selbstverständlich, dass das procentuelle Verhältniss der ausgeschiedenen Inositmenge zur eingeführten bei steigender Dosis noch bedeutend ansteigt. Anderseits ist zu beachten, dass diese gereichten Dosen von Inosit in gar keinem Verhältniss stehen zu den Mengen, wie sie Külz verfütterte. Allerdings könnten die Versuche, wo die Substanz per os verabreicht wurde, doch für eine langsamere Ausnützung und für vollständigere Verbrennung sprechen. Nun hat aber Meillère (27) gezeigt, dass der Eberth'sche Typhusbacillus den Inosit angreift, Bacterium coli commune ihn nahezu vollständig vergährt. Ich habe mich ebenfalls davon überzeugen können, dass Inosit einer Bouillon zugesetzt, von Bacterium coli in grosser Menge zerstört wird. Diese Thatsache spricht nun dafür, dass Versuche mit Inositverfütterung per os bezüglich der Beurtheilung des Nährwerthes dieser Substanz ganz unbrauchbar sind; denn wenn der Inosit bereits im Darm von Bakterien zerstört wird, ehe er zur Resorption gelangt, so kann naturgemäss sein Abbau dem Körper nicht zu Gute kommen.

Im Anschluss seien noch die Ergebnisse einiger Versuche mit Phytin erwähnt. Bei den früheren derartigen Untersuchungen wurde stets nur die Zunahme des P-Gehaltes des Harns in Rechnung gezogen und nur Giacosa untersuchte auch den Harn auf Inosit, fand diesen aber nicht. Es schien nun die Annahme berechtigt, dass der im Phytin enthaltene Inosit in grösserer Menge im Harn erscheinen müsse, wenn es zu einer nennenswerthen Resorption und intermediären Spaltung des Phytins kommt. Nun konnte ich aber auch nach Verfütterung von 5 g Phytin (entsprechend nahezu 1 g Inosit) an Kaninchen nur ganz geringe



Mengen von Inosit im Harn finden, was wohl dafür spricht, dass die Spaltung des Phytins schon im Magen oder Darm erfolgt und der abgespaltene Inosit dasselbe Schicksal erleidet, wie der per os verfütterte.

Es wäre nun noch die Frage zu beantworten, was aus dem Inosit bei der Oxydation im Körper und bei der Vergährung durch Bacterium coli entsteht. In vitro kann man den Inosit durch Salpetersäure, Chromsäure, Kaliumpermanganat, in Tetraoxychinon (Rhodizonsäure, Krokonsäure), in Oxalsäure, Ameisensäure und Kohlensäure überführen. Die Entstehung der ersten Substanzen im intermediären Stoffwechsel erscheint unwahrscheinlich; denn es haben mir einige Versuche gezeigt, dass die durch Salpetersäure gebildeten Oxydationsproducte Tetraoxychinon + Rhodizonsäure beim Kaninchen starke Albuminurie zur Folge haben, was auch nach Verfütterung grosser Mengen von Inosit nie der Fall ist. Dasselbe ist nach Injection von krokonsaurem Natron der Fall. Desgleichen ist die Bildung von Oxalsäure bei der Ungiftigkeit des Inosits ausgeschlossen.

Ich versuchte es ferner, Inosit in vitro mit Wasserstoffsuperoxyd zu oxydiren, erhielt aber nur dieselben Oxydationsproducte, die durch Salpetersäure gebildet werden.

Bedeutungsvoller für die Abbauproducte des Inosits schien aber die Beziehung zur Milchsäuregährung. Hilger (29) und Vohl (30) hatten gezeigt, dass Inosit mit faulem Käse zusammengebracht, in Milchsäure übergehe. Während der erstere Paramilchsäure fand, konnte letzterer nur die inactive Gährungsmilchsäure nachweisen. Man hielt wohl mit Rücksicht auf diese Befunde die Möglichkeit nicht für ausgeschlossen, dass auch im Körper aus Inosit Milchsäure entstehe. Doch fehlen hierüber die entsprechenden Untersuchungen. Paul Mayer (l. c.) fand wohl im Harn nach Inositinjectionen einen rechtsdrehenden Körper, den er jedoch nicht charakterisiren konnte, der aber auch nichts mit der Milchsäure gemein hatte.

Aus welchen Substanzen die Milchsäure im Körper und bei der Totenstarre entsteht, ist noch nicht genügend bekannt [vgl. Hammarsten (31)]. Am nächsten liegt die Annahme, dass die Milchsäure aus dem Glykogen entstehe und es ist in der That bei der Milchsäurebildung eine Abnahme des Glykogens beobachtet worden. Andererseits hat jedoch Böhm gezeigt, dass es zu gar keinem Glykogenverbrauch kommt, und er fand ferner, dass die Menge der entstehenden Milchsäure dem Glykogengehalte nicht proportional ist. Unter solchen Umständen und da sogar glykogenfreie Muskeln hungernder Tauben nach Demant nach dem Tode noch Milchsäure liefern, ist es kaum möglich, die Milchsäurebildung auf das Glykogen allein zurückzuführen. Es müssen also noch andere Muttersubstanzen für die Milchsäure im Körper vorhanden sein. Nun war nach den Befunden von Hilger und Vohl die Annahme berechtigt, dass der Inosit ebenfalls eine Quelle für die Milchsäurebildung ist. Es sprach dafür auch seine weite Verbreitung in der Körpermuskulatur.

Um nun über diese Frage irgendwelchen Aufschluss zu bekommen, untersuchte ich das Verhalten des Inosits bei der Autolyse, bei welcher

nach den Untersuchungen von Magnus-Levy (32), Mochizuki und Arima (33), Kikkoji (34) u. a. zweifellos Milchsäure gebildet wird und ich fand, dass bei diesen Vorgängen der Inosit thatsächlich aus den Geweben schwindet. Bei der Vergährung des Inosits durch Bacterium coli fand ich gleichfalls eine in Aether lösliche Säure, die die Uffelmann-sche Reaction gab und schwache Rechtsdrehung zeigte. Es scheint also hier ebenfalls Milchsäure zu entstehen.

Weiterhin wurde es versucht, den Inosit durch überlebende Organe zu oxydiren.

Es wurden 0,5 g Inosit mit Organbrei (Leber und Muskel) bei 37° durch 4 Stunden im Motor geschüttelt, und zwar in zwei Theilen. Der eine wurde vor dem Schütteln aufgekocht, der andere nativ der Fermentwirkung überlassen. Es war mir nur möglich, aus dem aufgekochten Theil 90 pCt. Inosit wiederzugewinnen, aus dem nativen dagegen nur 60 pCt., so dass wohl ein Theil durch die oxydirenden (autolytischen?) Fermente zerstört worden sein dürfte.

Bei Oxydation von Inosit mit Leber resp. Muskel allein, zeigte es sich, dass die Oxydation durch Muskelfermente im höheren Maasse vor sich gehe, als durch die Leberfermente.

In einer zweiten, gleich behandelten Probe wurde auf Milchsäure geprüft, und es zeigte sich in dem nativ gelassenen Theile eine Vermehrung derselben. In Folge Mangels an genügenden Mengen von Inosit konnte ich das Zinklactat nicht darstellen und musste mich nur an die Stärke der Uffelmann'schen Reaction halten.

Während der Ausführung dieser Versuche erschien eine neuerliche Mittheilung Paul Mayer's (35), dass es ihm gelungen sei, den Uebergang von Inosit in Milchsäure nachzuweisen. Der Nachweis geschah in exacter Weise durch Darstellung des Zinklactates. Doch konnte Mayer nur die inactive Gährungsmilchsäure finden, die nach seiner Meinung allerdings auch im Körper in die active Modifikation übergehen könnte.

Es erscheint somit auf jeden Fall wahrscheinlich, dass der Inosit neben anderen Substanzen als Quelle für die Milchsäurebildung im Körper angesehen werden kann.

Die Resultate der vorstehenden Untersuchungen lassen sich in folgenden Sätzen zusammenfassen:

1. Die Inositurie ist als keine specielle Stoffwechselstörung anzusehen und dürfte auch in keiner Beziehung zur Glykosurie stehen. Sie scheint beim Diabetes mellitus ebenso wie beim Diabetes insipidus lediglich eine durch vermehrte Wasserausscheidung vermehrte Ausschwemmung des Inosits der Gewebe zu sein.

2. Jeder normale Harn enthält Spuren von Inosit.

3. Der Inosit ist als normaler Zellbestandtheil anzusehen und es dürfte ihm, analog wie im Pflanzenreiche, auch beim Wachsthum der thierischen Zelle eine gewisse Rolle zukommen. Dafür spricht sein Vorkommen im Sperma und im Eidotter sowie sein reichlicheres Vorhandensein in den im Wachsthum begriffenen Geweben.

4. Der Inosit wird vom Körper nur in geringen Mengen zerstört und erscheint nach subcutaner und intravenöser Injection im Harn. Die



Verabreichung per os zum Nachweis der Oydationsfähigkeit im Körper ist unzulässig, da Inosit von Bacterium coli commune gespalten wird.

5. Unter den Abbauproducten des Inosits im Körper liess sich auf Grund qualitativer Reactionen Milchsäure nachweisen. Der Inosit ist also auch als Quelle der Milchsäure im thierischen Körper zu betrachten.

Litteratur.

1. Scherer, Liebig's Annalen. 73. 222; 81 375.
2. Maquenne, Compt. rend. de l'Accad. d. Sc. 104.
3. Lippmann, Die Chemie der Zuckerarten. 1904. I. 1024.
4. Cooper-Lane, Methode zur Bestimmung des Inosits. Liebig's Annalen. 117. p. 118.
5. Bourquelot, 6. Congress f. angew. Chemie in Rom, cit. nach Jahresb. d. Pharmaz. 1906.
6. Paul Mayer, Ueber die physiolog. Bedeutung des Inosits. Biochem. Zeitschrft. II. 392.
7. Meillère, Recherche de l'inosite dans les tissus, les sécretions et les excrétions. Compt. rend. de la Soc. d. Biol. LX. 225.
8. Külz, Sitzungsber. d. Ges. zur Förderung der Naturw. in Marburg. 1875 u. 1876. Beiträge zur Patholog. u. Therapie des Diabetes mellitus. 1868.
9. Hoppe-Seyler, cit. nach F. Blumental, Pathologie des Harns. Berlin 1903. S. 165.
10. Dähnhardt, Notizen zur Chemie des Harns. Kiel 1868.
11. Strauss, Die einfache, zuckerlose Harnruhr. Dissert. Tübingen 1870.
12. Külz, Ueber das Auftreten von Inosit im Kaninchenharn. Med. Centralbl. 1875.
13. Neukomm, Ueber das Vorkommen von Leucin, Tyrosin und anderen Umsatzstoffen im menschl. Körper bei Krankheiten. Dissert. Zürich 1889. 12.
14. Schulze, Reichert's Archiv. 1863. S. 29.
15. Mosler, Virchow's Archiv. 43. S. 229.
16. Ebstein, Ueber Beziehungen des Diabetes insipidus zur Erkrankung des Nervensystems.
17. Pribram, Untersuchungen über die zuckerlose Harnruhr. Prager Vierteljahrsschrift. 1871. Bd. 12. S. 28.
18. Bürger, Ueber Perspiratio insensibilis bei Diabetes mellitus und insipidus. Deutsch. Arch. f. klin. Medicin. Bd. 11. S. 343.
19. Vohl, Archiv f. physik. Heilkunde. 1858. Neue Folge. II. 410.
20. Leva, Klinische Beiträge zur Lehre des Diabetes mellitus. Deutsch. Arch. f. klin. Medic. 48. S. 173.
21. Meillère et Camus, Inosurie expérimentale consécutive à une lésion du plaucher du 4. ventricule. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1905. p. 159.
22. Henri Georges, Die Inosurie. Chemische und klinische Studien. Thèse de Paris. 1906. LXI. No. 77. 160. Cit. n. Maly, Jahresb. d. Thierchemie. 36. S. 786.
23. Neuberg, Biochem. Zeitschrift. 1908. IX. 551.
24. Meillère, Contribution à l'étude biochimique de l'inosite. L'inosite dans le Règne végétal. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1907. 286.
25. Posternack, Beitrag zum chemischen Studium der Chlorophyllassimilation. Ueber das erste Verbindungsproduct der Phosphorsäure in den Chlorophyllpflanzen mit einigen Bemerkungen über die physiolog. Rolle des Inosits. Cit. nach Maly, Jahresb. d. Thierchem. 30. S. 825.



26. Giacosa, Verhalten des Inosits im Organismus. Giornale della R. Accad. di Torino. 68. Cit. nach Maly, Jahresb. d. Thierchem. 35. S. 80.
27. Meillère, Action de quelques bacilles sur l'inosite, différenciation du „Coli" et de l'Eberth. Compt. rend. de la Soc. de Biol. 1907. S. 1096.
28. M. Soase, L'inosite nelle piante. Annali d. R. Accad. di Agricoltura di Torino. XLIX. Cit. n. Centralbl. f. Physiol. 1906. S. 772.
29. Hilger, Neues Vorkommen des Inosits im Pflanzenreich und Ueberführung desselben in Paramilchsäure. Liebig's Annalen. 160 S. 333.
30. Vohl, Ueber die Art der aus Inosit entstandenen Milchsäure. Ber. d. d. chem. Ges. 9. S. 984.
31. Hammarsten, Lehrbuch d. phys. Chemie. 1907. S. 463.
32. Magnus-Levy, Hofmeister's Beiträge. II. 261.
33. Mochizuki und R. Arima, Ueber die Bildung von Rechtsmilchsäure bei der Autolyse der thierischen Organe. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 49. S. 108.
34. T. Kikkoji, Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 53. S. 415.
35. Paul Mayer, Biochem. Zeitschrift. IX. 531.



XXVIII.

Aus dem Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik.

Ueber den zeitlichen Ablauf der Uricolyse.

Von

Werner Künzel und **Alfred Schittenhelm.**

Bereits im Jahre 1860 hat Stockvis[1]) in Amsterdam Harnsäurezersetzung durch Organbrei beobachtet. Später hat Brunton[2]) in Gemeinschaft mit Bokenham die Versuche wieder aufgenommen und die Angaben von Stockvis bestätigt; er stellte fest, dass durch Erwärmen von harnsauren Salzen mit Brei von Verdauungsleber Harnsäure zersetzt und Harnstoff gebildet wird, während in Lebern von Thieren, welche gefastet haben, angeblich Harnsäure nicht zersetzt wird. Dann hat Wiener[3]) festgestellt, dass der Niere, der Leber und dem Muskel des Rindes harnsäurezerstörende Fähigkeiten zukommen, Burian[4]) hat für die Leber und den Muskel, Ascoli[5]) für die Leber des Rindes dieselbe Beobachtung gemacht. Schittenhelm[6]) hat festgestellt, dass ein uricolytisches Ferment in der Niere, der Leber, dem Muskel und vielleicht dem Knochenmark des Rindes zu finden ist, während die Milz, die Lunge und der Darm wohl Harnsäure zu bilden, aber nicht zu zerstören vermögen. Schittenhelm hat dann weiter das uricolytische Ferment aus dem Nierenextract durch Anwendung der Rosell'schen Fällungsmethode zu isoliren vermocht. Die so gewonnenen Ferment-

1) Stockvis, Bijdragen tot de Physiol. van het acidum uricum. 1859. Nederl. Tijdschrift voor Geneeskunde und Donder's Archiv f. d. holländ. Beiträge. Utrecht. 1860. Bd. 2. S. 268.

2) Brunton, Centralbl. f. Physiol. Bd. 19. No. 1. S. 9 und Arch. scienc. St. Petersburg 1904. (Pawlow's Festschrift.)

3) H. Wiener, Ueber Zersetzung und Bildung von Harnsäure im Thierkörper. Arch. f. exper. Path. und Pharmak. 1899. Bd. 42. S. 373.

4) R. Burian, Ueber die Oxydation und die vermeintliche synthetische Bildung von Harnsäure im Rinderleberauszug. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1904/05. Bd. 42. S. 497.

5) Ascoli, Ueber die Stellung der Leber im Nucleinstoffwechsel. Pflüger's Archiv. Bd. 72. S. 340.

6) A. Schittenhelm, Ueber die Harnsäurebildung und Harnsäurezersetzung in den Auszügen der Rinderorgane. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 45. S. 121 und Ueber das uricolytische Ferment. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1905. Bd. 45. S. 161.



lösungen zeigten eine sehr intensive Wirksamkeit. Dass es sich thatsächlich um ein Ferment handelte, und dass nicht etwa der alkalische Charakter der Lösung oder gar geringe Mengen in Lösung gebliebener Uratsalze das wirksame Princip darstellten, bewies er damit, dass er Versuche mit derselben Fermentlösung ansetzte, welche vorher bis zu einer halben Stunde auf 100° erwärmt worden war. Dabei zeigte sich, dass in dieser abgekochten Lösung bei analoger Versuchsanordnung die Harnsäurezerstörung eine nur ganz minimale war. Endlich haben Wiechowski und Wiener[1]) Versuche unternommen über Eigenschaften und Darstellung des harnsäurezerstörenden Ferments der Rinderniere und Hundeleber. Dieselben stellten fest, dass dasselbe eine nur bei schwach alkalischer oder neutraler Reaction wirkende Oxydase ist. Die jeweilige Grösse der Zersetzung ist nicht nur abhängig von der Fermentmenge und Wirkungszeit, sondern innerhalb gewisser Grenzen auch von der zur Verfügung stehenden Menge Harnsäure. Sie haben dann noch die Wirkung verschiedener physikalischer und chemischer Eingriffe auf das Ferment in Betracht gezogen. Die Forscher arbeiteten dabei stets mit Organpulvern, welche durch rasches, wenige Stunden währendes Trocknen der blutfreigespülten überlebenden Organe in dünnster Schicht bei 37°, Vermahlen mit Toluol in einer Farbenreibmaschine, Abnutschen und Farbstofffreiwaschen mit Toluol auf der Nutsche hergestellt waren. Diese Organpulver wurden dann mit schwacher (0,025 proc.) Sodalösung extrahirt und das Extract als Fermentlösung benutzt.

In der Erwägung, dass möglichst frischer Organextract doch wohl wirksamere Fermentlösung geben dürfte, wie eine Fermentlösung, welche durch derartig intensive Eingriffe auf das Organ hergestellt werden, benutzten wir zu unseren Versuchen keine isolirten Fermentlösungen, sondern frische Organextracte.

Dieselben wurden so hergestellt, dass wir frisch vom Schlachthof bezogene Rinderniere sofort mit der Fleischhackmaschine fein zermahlten, den so erhaltenen Brei mit zwei Theilen Wasser gut verrührten und unter Zusatz von etwas Toluol und etwas Chloroform mehr oder weniger lang stehen liessen. Dann wurde colirt, durch Watte und dann durch in Wasser aufgeschwemmtes, fein vertheiltes Filtrirpapier auf der Nutsche filtrirt. Von dem gewonnenen Filtrat versetzten wir jeweils 350 ccm mit 0,3 g Harnsäure, welche in möglichst wenig Normalnatronlauge gelöst war, an. Die Versuche gingen bei einer Temperatur von 37° wechselnde Zeit, wobei wir in altbewährter Weise einen kräftigen Luftstrom durchleiteten. Nach Abbruch des Versuchs wurde das Reactionsgemenge aufgekocht, mit Natronlauge bis zur stark alkalischen Reaction versetzt, die so erhaltene Lösung mit Essigsäure coagulirt und im Filtrat die Purinkörper mit der Kupfersulfat-Bisulfitmethode gefällt. Die erhaltenen Kupferoxydulverbindungen wurden auf dem Filter gesammelt und säurefrei gewaschen, dann in heissem Wasser suspendirt und mit Schwefelwasserstoff zerlegt. Das klare Filtrat wurde unter Zusatz von

1) Wiechowski und Wiener, Ueber Eigenschaften und Darstellung des harnsäurezerstörenden Fermentes. Hofmeister's Beiträge. 1907. Bd. X.



10—15 ccm einer 10proc. Salzsäure auf ca. 10 ccm eingeengt. Die wiedergewonnene Harnsäure wurde nach Horbaczewski durch Lösen in concentrirter Schwefelsäure und Wiederausfällen durch Verdünnen aufs 4fache Volumen gereinigt.

Versuchsreihe A.

350 ccm Nierenextract, zu dessen Bereitung das mit Wasser angesetzte zerkleinerte Nierengewebe über Nacht gestanden hatte, plus 0,3 g Harnsäure in Normalnatronlauge gelöst bei 37° unter ständiger Luftdurchleitung unter Zusatz von Toluol und Chloroform.

Versuch I wurde nach ½ Stunde unterbrochen.
Wiedererhalten 0,21 g Harnsäure, also zerstört 30 pCt.
Versuch II wurde nach 1 Stunde unterbrochen.
Wiedererhalten 0,16 g Harnsäure, also zerstört 47 pCt.
Versuch III wurde nach 2 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten 0,125 g Harnsäure, also zerstört 58 pCt.
Versuch IV wurde nach 4 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten 0,07 g Harnsäure, also zerstört 77 pCt.
Versuch V wurde nach 6 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten Spuren Harnsäure. Nahezu alle Harnsäure zerstört.

Versuchsreihe B.

Neuer, analog wie oben geschildert, gewonnener Nierenextract wurde ebenso angesetzt.

Versuch VI wurde nach 4 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten 0,07 g Harnsäure, also zerstört 77 pCt.
Versuch VII wurde nach 6 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten Spuren Harnsäure. Nahezu alle Harnsäure zerstört.
Versuch VIII wurde nach 7 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten keine Harnsäure. Alle Harnsäure zerstört.
Versuch IX wurde nach 7 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten keine Harnsäure. Alle Harnsäure zerstört.

Versuchsreihe C.

Von der ganz frisch zerkleinerten und sofort angesetzten Niere wurde eine Hälfte bereits nach 3—4 Stunden colirt und filtrirt und sofort wie oben zur Luftdurchleitung angesetzt.

Versuch X wurde nach 2 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten 0,03 g Harnsäure, also zerstört 90 pCt.
Versuch XI wurde nach 4 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten keine Harnsäure. Alle Harnsäure zerstört.

Die zweite Hälfte desselben Extracts wurde nach 24 Stunden colirt und filtrirt und ebenso angesetzt.

Versuch XII wurde nach 4 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten keine Harnsäure. Alle Harnsäure zerstört.
Versuch XIII wurde nach 7 Stunden unterbrochen.
Wiedererhalten keine Harnsäure. Alle Harnsäure zerstört.



Versuchsreihe D.

Ganz frisch gewonnener Extract wie in Versuch X und XI der Versuchsreihe C angesetzt.

Versuch XIV wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedererhalten keine Harnsäure. Alle Harnsäure zerstört.

Versuchsreihe E.

Der Nierenextract wurde nach einem halben Tag wie oben verarbeitet.

Versuch XV wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedererhalten 0,08 g Harnsäure, also zerstört 73 pCt.

Versuch XVI wurde nach 7 Stunden unterbrochen.

Wiedererhalten keine Harnsäure. Alle Harnsäure zerstört.

Versuchsreihe F. Einfluss der Verdünnung.

Frischer Nierenextract wurde nach dreistündigem Stehen wie oben verarbeitet.

Versuch XVII, 100 ccm Nierenextract wurden auf 350 ccm mit destillirtem Wasser aufgefüllt und wie oben verarbeitet.

Der Versuch wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedererhalten 0,13 g Harnsäure, also zerstört 57 pCt.

Versuch XVIII, 350 ccm desselben Nierenextracts wie oben verarbeitet.

Der Versuch wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedererhalten 0,02 g Harnsäure, also zerstört 93 pCt.

Versuchsreihe G. Einfluss von Säure.

Versuch XIX, 350 ccm Nierenextract mit 0,3 g Harnsäure in 5 ccm Normalnatronlauge gelöst plus 10 ccm Normalschwefelsäure.

Versuch wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedererhalten 0,22 g Harnsäure, also zerstört 27 pCt.

Aus den Versuchen geht klar hervor, dass die Harnsäurezerstörung in den Nierenextracten einen sehr rasch ablaufenden Process darstellt, indem nach 7 Stunden, häufig auch, insbesondere bei Verarbeitung ganz frischen Nierenextracts schon nach 4 Stunden keine Spur der zugegebenen Harnsäure mehr nachzuweisen war. Offenbar hat längeres Stehen des Nierenextracts einen leicht abschwächenden Einfluss auf die Intensität der Uricolyse, sodass dieselbe zwar noch quantitativ zu Ende geführt wird, aber längere Zeit dazu benöthigt.

Ferner geht aus der Versuchsreihe F hervor, dass die Fermentmenge von wesentlichem Einfluss auf die Schnelligkeit der Fermentreaction ist, indem dieselbe um so geringer ist, je weniger Ferment angewandt wird.

Endlich zeigt uns Versuchsreihe G, dass die Harnsäurezerstörung bei saurer Reaction überaus gehemmt ist. Ob diese Hemmung auf directer Schädigung des Ferments durch die saure Reaction beruht, oder auf schlechterer Angreifbarkeit der vielleicht ausgefällten Harnsäure, lässt sich aus dem einen Versuch nicht klar ersehen. Jedenfalls stimmt die Beobachtung aber mit den Angaben von Wiechowski und Wiener über die Einwirkung der Säure überein.



XXIX.

Aus dem Laboratorium der Erlanger medicinischen Klinik.

Gegenseitige Beeinflussung der Fermente des Nucleinstoffwechsels.

Von

Werner Künzel und **Alfred Schittenhelm.**

Um zu erkennen, wie sich das uricolytische Ferment der Harnsäure in statu nascendi gegenüber verhält, haben wir mit Guanin beschickten Milzextract, in welchem nachgewiesenermaassen (besondere Controllversuche) eine sehr intensive und schnell ablaufende Bildung von Harnsäure vor sich geht[1]), mit Nierenextract, der auf seine gut functionirende uricolytische Fähigkeit untersucht war, gemischt und in diesem Gemisch den Ablauf der Uricolyse zeitlich verfolgt. Dabei kamen wir auf eigenartige Beeinflussungen der Extracte untereinander, wodurch die Fermentwirkungen zeitlich sehr wesentlich modificirt wurden.

Wir wählten also die Versuchsanordnung so, dass wir eine gut harnsäurebildende Fermentlösung mit der harnsäurezerstörenden vermischten. Aus früheren Versuchen Schittenhelm's war bekannt, dass zum Studium der Harnsäurebildung aus Purinbasen sich am besten Extracte der Rindermilz eigneten, in welchen auch bequem die zwei Etappen der Harnsäurebildung zu verfolgen sind, die Desamidirung und die Oxydation. Die Versuche sind mit Guanin angestellt. Die Umsetzung des Guanins in Harnsäure nimmt folgenden Weg: Guanin—Xanthin—Harnsäure.

Lässt man durch einen mit Guanin beschickten Milzextract bei 37° einen starken Luftstrom hindurch, so ist, wenn man die Reaction schon nach 10—15 Minuten unterbricht, kein Guanin mehr nachweisbar, dafür aber Xanthin und Harnsäure. Xanthin erhält man ferner leicht, indem man die Reaction bei Brutschranktemperatur ohne Luftdurchleitung vorsichgehen lässt. Lässt man bei Luftdurchleitung den Versuch eine Stunde und länger gehen, so findet man danach sämmtliches Guanin bereits quantitativ in Harnsäure umgesetzt[1]).

Auf dieser Erfahrung fussend, haben wir mit Guanin beschickten Milzextract zu gleichen Theilen mit Nierenextract gemischt und erwarteten nun, dass die durch den Milzextract aus dem Guanin bei Luft-

1) S. hierzu A. Schittenhelm, Ueber die Fermente des Nucleinstoffwechsels. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1908. Bd. 56.



durchleitung sich bildende Harnsäure sehr schnell von dem uricolytischen Ferment des Nierenextracts zerstört werde. Das war aber nicht der Fall. Vielmehr stellten sich die Verhältnisse bedeutend modificirt dar.

Die Darstellung des Nierenextracts geschah wie im ersten Theil, und zwar benutzten wir zu den Versuchen stets einen Nierenextract, dessen tadellose uricolytische Fähigkeit in den oben mitgetheilten Versuchen zu gleicher Zeit sicher festgestellt wurde.

Den Milzextract stellten wir uns in analoger Weise her, nachdem wir die Milzpulpa aus ihrer Kapsel herauspräparirt hatten. Auch hier wurde ein Theil Organ und zwei Theile Wasser genommen. Es kann sofort bemerkt werden, dass der Milzextract beim Aufbewahren viel langsamer an Wirksamkeit verliert, wie der Nierenextract.

Die Isolirung der Purinkörper nach Abbruch des Versuchs geschah durch Fällung im enteiweissten Extract durch Kupfersulfat-Bisulfit. Die Kupferoxydulverbindungen wurden mit Schwefelwasserstoff zerlegt und salzsauer eingeengt. Der nach mehrstündigem Stehen abgeschiedene Niederschlag wurde abfiltrirt und nach Horbaczewski umgefällt. Dabei erhält man die Harnsäure, welche auf dem Filter gesammelt und gewogen wurde. Die Filtrate, das salzsaure und das schwefelsaure, wurden vereinigt, mit Natronlauge alkalisch gemacht, mit Essigsäure angesäuert und nun nochmals mit der Kupfermethode gefällt. Das Filtrat der Schwefelwasserstoffzersetzung wurde eingedampft, der Rückstand mit verdünntem Ammoniak gelöst. Dabei geht das Xanthin in Lösung, während etwa vorhandenes Guanin ungelöst bleibt. Es kann hier sofort bemerkt werden, dass, abgesehen von einem Versuch, wo Nierenextract mit Guanin angesetzt war, nie Guanin wiedergefunden wurde. Das in Ammoniak gelöste Xanthin wird durch Einengung von Ammoniak befreit und dann weiter auf 3—5 ccm eingeengt. Das so erhaltene Xanthin wurde dann abfiltrirt, mit Alkohol und Aether gewaschen und gewogen.

Versuchsreihe A.

175 ccm Milzextract plus 0,3 g in wenig Normalnatronlauge gelöstes Guanin plus 175 ccm Nierenextract unter Zusatz von Chloroform und Toluol bei 37° und beständigem Durchleiten eines starken Luftstroms.

Versuch I wurde nach $^1/_2$ Stunde unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,1 g Harnsäure,
0,14 g Xanthin.

Es sind demnach von dem zugesetzten Guanin 47 pCt. als Xanthin wiedergefunden worden, ca. 50 pCt. in Harnsäure umgesetzt und davon nur 20 pCt. zerstört.

Versuch II wurde nach 1 Stunde unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,1 g Harnsäure,
0,11 g Xanthin.

Es sind demnach von dem zugesetzten Guanin 37 pCt. als Xanthin wiedergefunden worden, ca. 60 pCt. in Harnsäure umgesetzt und davon 30 pCt. zerstört.



Versuch III wurde nach 2 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,18 g Harnsäure,
0,04 g Xanthin.

Es sind demnach von dem zugesetzten Guanin 13 pCt. als Xanthin wiedergefunden worden, ca. 87 pCt. in Harnsäure umgesetzt und davon 33 pCt. zerstört.

Versuchsreihe B.

Die Extracte wurden ebenso angesetzt wie in Versuchsreihe A.

Versuch IV wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,15 g Harnsäure,
0,04 g Xanthin.

Es waren demnach von dem zugesetzten Guanin 13 pCt. als Xanthin wiedergefunden worden, ca. 87 pCt. in Harnsäure umgesetzt, aber davon nur 42 pCt. zerstört.

Versuch V wurde nach 7 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,17 g Harnsäure,
Spuren Xanthin.

Es wurde also nahezu alles Guanin in Harnsäure umgesetzt, von der umgesetzten Harnsäure aber nur 49 pCt. zerstört.

Versuchsreihe C.

350 ccm Milzextract plus 0,24 g Guanin plus 350 ccm Nierenextract werden ebenso angesetzt wie in Versuchsreihe A.

Versuch VI wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,15 g Harnsäure,
0,16 g Xanthin.

Es sind demnach von dem zugesetzten Guanin 66 pCt. als Xanthin wiedergefunden worden, ca. 45 pCt. in Harnsäure umgesetzt.

Es ergeben sich darnach mehr Harnsäure und Xanthin zusammen, als dem zugesetzten Guanin entspräche. Das kommt davon her, dass sowohl in dem Milz- wie in dem Nierenextract Purinkörper von vornherein enthalten waren, welche ebenfalls mitbestimmt wurden. Jedenfalls ist in diesem Versuch die Harnsäurezersetzung eine ganz minimale, resp. garnicht vorhanden, und der Versuch beweist zugleich, dass die Resultate der übrigen Versuche eher zu niedrig, wie zu hoch berechnet sind. Noch deutlicher treten diese Verhältnisse in der nächsten Versuchsreihe zu Tage.

Versuchsreihe D.

350 ccm Milzextract plus 0,3 g Guanin plus 350 ccm Nierenextract.

Versuch VII wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,21 g Harnsäure,
0,17 g Xanthin.

Es sind demnach von dem zugesetzten Guanin 66 pCt. als Xanthin wiedergefunden worden, ca. 63 pCt. in Harnsäure umgesetzt.



Versuch VIII wurde nach 7 Stunden unterbrochen.
Wiedergefunden: 0,15 g Harnsäure,
Spuren Xanthin.

Die merkwürdigen Resultate der Versuche mit dem Gemisch von Milzextract und Nierenextract mit Guanin führten dazu, dass nunmehr der Einfluss des Nierenmilzgemisches auf zugesetzte Harnsäure direct studirt werden musste.

Versuchsreihe E.

175 ccm Nierenextract plus 0,3 g Harnsäure plus 175 ccm Milzextract.
Versuch IX wurde nach 2 Stunden unterbrochen.
Wiedergefunden: 0,16 g Harnsäure.
Demnach wurden 47 pCt. der Harnsäure zerstört.
Versuch X wurde nach 4 Stunden unterbrochen.
Wiedergefunden: 0,11 g Harnsäure.
Demnach wurden 67 pCt der Harnsäure zerstört.

Versuchsreihe F.

350 ccm Nierenextract plus 0,3 g Harnsäure plus 350 ccm Milzextract.
Versuch XI wurde nach 4 Stunden unterbrochen.
Wiedergefunden: 0,19 g Harnsäure.
Demnach wurden 37 pCt. der Harnsäure zerstört.

Versuchsreihe G.

350 ccm Nierenextract plus 0,3 g Harnsäure plus 350 ccm Milzextract.
Versuch XII wurde nach 4 Stunden unterbrochen.
Wiedergefunden: 0,21 g Harnsäure.
Demnach wurden 30 pCt. der Harnsäure zerstört.
Versuch XIII wurde nach 7 Stunden unterbrochen.
Wiedergefunden: 0,08 g Harnsäure.
Demnach wurden 73 pCt. der Harnsäure zerstört.

Nachdem auf diese Weise auch bei der mit Harnsäure direct vorgenommenen Versuchsanordnung eine starke Beeinflussung des Fermentvorgangs festgestellt war, unternahmen wir zur weiteren Klärung Versuche, in denen einmal aufgekochter Nierenextract zu frischem Milzextract, das andere Mal zu aufgekochtem Milzextract frischer Nierenextract zugesetzt wurde. Es sollte dabei vor allem die Frage entschieden werden, ob es sich bei der Beeinflussung um eine Fermentwirkung oder aber um eine Einwirkung anderer in den Extracten vorhandener Substanzen, wie z. B. Salze etc., handelt.

Versuchsreihe H.

350 ccm aufgekochter Nierenextract plus 0,3 g Guanin plus 350 ccm frischer Nierenextract.



Versuch XIV wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,4 g Harnsäure.

Es ist daraus klar, dass sämmtliches Guanin quantitativ in Harnsäure umgesetzt wurde.

350 ccm aufgekochter Milzextract plus 0,3 g Harnsäure plus 350 ccm frischer Nierenextract.

Versuch XV wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: Spuren Harnsäure.

Es war also alle beigegebene Harnsäure zerstört.

Der Nierenextract hat also genau so gut gearbeitet, wie in den Versuchen der vorstehenden Arbeit[1]) und wie wenn keine Mischung vorgelegen hätte, indem er innerhalb 4 Stunden sämmtliche zugesetzte Harnsäure glatt zersetzte.

Zum Schluss haben wir noch eine Versuchsreihe angestellt, welche den Einfluss des Milzextracts auf die Harnsäure und den Einfluss des Nierenextracts auf Guanin darlegen soll.

Versuchsreihe I.

350 ccm Milzextract plus 0,3 g Harnsäure.

Versuch XVI wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,32 g Harnsäure.

Folglich besitzt der Milzextract für sich keine harnsäurezerstörende Wirkung.

350 ccm Nierenextract plus 0,3 g Guanin.

Versuch XVII wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,23 g salzsaures Guanin (= 0,165 g Guanin);
Spuren Xanthin.

Es wurden darnach 55 pCt. des Guanins wiedergefunden.

Analytischer Beleg der aus den verschiedenen Versuchen vereinigten Harnsäure- und Xanthinpräparaten:

1. Harnsäure: 0,155 g Substanz verbrauchten nach Kjeldahl 37,0 ccm $^1/_{10}$ Normal-Oxalsäure.

Verlangt: 33,33 pCt. N.

Gefunden: 33,42 pCt. N.

2. Xanthin: 0,1022 g Substanz verbrauchten 26,82 ccm $^1/_{10}$ Normal-Oxalsäure.

Verlangt: 36,84 pCt. N.

Gefunden: 36,73 pCt. N.

Es haben sich also in diesen Versuchen eigenartige Beeinflussungen gezeigt, indem einerseits der Milzextract die harnsäurezerstörende Eigenschaft des Nierenextracts äusserst intensiv hemmt und andrerseits der Nierenextract die harnsäurebildende Eigenschaft des Milzextracts merklich hintanhält. Es liegen hier wohl schwerlich Wirkungen eines proteolytischen Ferments vor; denn sowohl der Nierenextract, wie der Milzextract für

1) Dieses Heft, S. 389.



sich enthalten ja bereits solche, und es müsste also, wenn man die Störung auf die Proteolyse zurückführen wollte, eine solche schon im einfachen ungemischten Versuche ebenso zu Tage treten. Uebrigens ist die Einwirkung des proteolytischen Ferments keineswegs eine sehr intensive, was uns auch ein Versuch zeigte, den wir speciell nach dieser Richtung hin unternahmen. Allerdings müsste zur endgültigen Entscheidung eine grössere Versuchsreihe herangezogen werden. Da aber die Resultate sehr gut zusammen stimmen, so wollen wir hier kurz über den Versuch berichten.

Versuchsreihe K.

350 ccm Nierenextract plus ca. 2 ccm 10 proc. Ammoniak plus 2 g Pankreatin (Rhenania), dessen gute Wirksamkeit durch besondere Versuche festgestellt war, wurden über Nacht mit Chloroform und Toluol in den Brutschrank gestellt. Dann wurde das Gemisch, wie üblich, filtrirt und mit 0,3 g Harnsäure angesetzt.

Versuch XVIII wurde nach 4 Stunden unterbrochen. Wiedergefunden: 0,06 g Harnsäure.

Demnach wurden 80 pCt. der Harnsäure zerstört.

Zur Controlle, ob nicht bereits das Ammoniak irgend eine Schädigung hervorruft, wurde folgender Controllversuch angesetzt. 350 ccm Nierenextract plus ca. 2 ccm 10 proc. Ammoniak eine Nacht im Brutschrank, dann filtrirt und, wie üblich, mit 0,3 g Harnsäure angesetzt.

Versuch XIX wurde nach 4 Stunden unterbrochen.

Wiedergefunden: 0,07 g Harnsäure.

Demnach wurden 73 pCt. der Harnsäure zerstört.

So wenig der hemmende Einfluss auf die Proteolyse in den Extracten zurückgeführt werden kann, so wenig können die kochbeständigen Bestandtheile der Extracte dafür verantwortlich gemacht werden; denn in den Versuchen, in welchen je ein aufgekochter Extract mit einem unaufgekochten zusammengebracht wurde, verlief die Reaction genau in den Grenzen und mit der Schnelligkeit, wie wir sie von den Einzelversuchen her kennen. Trotz der Anwesenheit des aufgekochten Nierenextracts wurde durch den Milzextract zugesetztes Guanin überall schnell und völlig quantitativ in Harnsäure umgesetzt, und ebenso zerstörte der Nierenextract trotz der Anwesenheit von aufgekochtem Milzextract zugesetzte Harnsäure in normaler Weise. Es ist also klar, dass hier eine gegenseitige Beeinflussung fermentativer Kräfte vorliegt. Wir sind geneigt, daran zu denken, dass das stark active uricolytische Ferment die Activität der bei der Harnsäurebildung wirkenden Fermente abschwächt, und umgekehrt. Allerdings sind zur endgültigen Entscheidung weitere Versuche nöthig.

Jedenfalls aber steht als wichtiges Resultat der Untersuchung fest, dass das Organ, welches beim Rinde die eklatanteste Harnsäurebildung veranlasst, hemmend auf die Thätigkeit des Organs wirkt, welchem die intensiveste Harnsäurezerstörung zugehört.

Es dürfte diese Beobachtung Licht auf mancherlei Resultate werfen, welche bisher nicht so leicht zu erklären waren. So finden wir z. B. in der Leber, ebenso in der Niere selbst nebeneinander zweifellos die Fermente der Harnsäurebildung und -Zerstörung vertreten. Das beweisen die früheren Versuche Schittenhelm's und Burian's. Aber die Harnsäurebildung und die Harnsäurezerstörung lässt sich mit diesen Organen in vitro keineswegs in der intensiven Weise erreichen, wie die einzelnen Processe mit denjenigen überlebenden Organen erreicht werden können, welche scheinbar nur die eine oder die andere Umsetzungsfähigkeit besitzen.

Es dürfte eben auch da, sobald bei der Extraction der Fermente durch Wasser dieselben in hochwirksamen activen Zustand versetzt sind, eine gegenseitige Beeinflussung stattfinden.

Dass diese im normalen Organismus nicht bereits im Leben auftritt, ist sicherlich damit zu erklären, dass hier, wie überall, die Fermente in einem inactiven Zustand innerhalb der Zelle festgelegt sind und nur dann, wenn der Organismus sie braucht und in dem Maasse, als sie gebraucht werden, aus dem inactiven Zustand in den activen übergeführt werden.

Stellen wir uns vor, dass unter gewissen pathologischen Verhälthältnissen gewissermaassen eine Hypersecretion eines der Fermente statthat, so müsste dann ein ähnlicher Zustand schon im Leben innerhalb des Organs auftreten, wie er in vitro direct beobachtet werden kann, das heisst, es müsste dann zu einer Hemmung im fermentativen Ablauf des Harnsäurestoffwechsels kommen, welcher sowohl die Harnsäurebildung, wie die Harnsäurezerstörung betreffen müsste.

Bekanntlich haben Brugsch und Schittenhelm[1]) in einer Reihe von Abhandlungen die Gicht als Folge einer Hemmung des ganzen Purinstoffwechsels erklärt. Sie sind dazu gekommen durch den Vergleich des normalen und pathologischen Nucleinstoffwechsels. Aus der Verfolgung des exogenen Purinstoffwechsels konnten sie schliessen, dass beim Gichtkranken eine verlangsamte Purinbasenumbildung i. e. verlangsamte Harnsäurebildung vorliegt. Diese Störung betrifft jedoch auch die endogene Harnsäure, welche in den meisten Fällen einen auffallend niedrigen Werth zeigt. Als zweite Etappe in der Stoffwechselstörung der Gicht stellen die beiden Autoren eine verminderte bezw. verlangsamte Harnsäurezerstörung fest, sodass also bei der Gicht die ganze Reihe der Fermentprocesse des Nucleinstoffwechsels in einem weniger intensiven Tempo arbeitet, wie normaler Weise.

Diese im Stoffwechselversuch gefundenen Ergebnisse werden nunmehr offensichtlich gestützt durch die Resultate der vorliegenden Versuchsreihen. Wird doch in diesen experimentell das erzeugt, was beim Gichtkranken pathologischerweise der Organismus besorgt. Die Vorstellung, dass hier eine

1) Brugsch, Th. und Schittenhelm, A., Zur Stoffwechselpathologie der Gicht. Zeitschr. f. experim. Pathol. und Therap. 1907. Bd. 4. Mitth. 1–6 und Bd. 6, Mitth. 7.



Störung im ganzen Fermentapparat des Nucleinstoffwechsels statthat, gewinnt feste Gestalt. und es ist ein Weg gegeben, auf dem eine experimentell fundirte Erklärung für die eigenartige pathologische Störung erbracht werden kann.

Mithin geben unsere Versuche nicht nur einen interessanten Beitrag für die experimentelle Physiologie, sondern sie dienen auch dazu, in den wichtigen Fragen der pathologischen Physiologie Klarheit zu verschaffen.

Als Nebenbefund erwähnen wir noch, dass wiederum Uebereinstimmung mit früheren Versuchen festgelegt ist, dass beim Rind die Milz scheinbar keine harnsäurezerstörende Fähigkeiten besitzt. Wenn wir jedoch bedenken, dass selbst ein so intensiv harnzerstörendes Organ wie die Niere durch Beimengung von Milzextract so beträchtlich in ihrer Thätigkeit nach dieser Richtung gestört wird, dann ergiebt sich daraus die Nothwendigkeit, bei derartigen Befunden in vitro mit den Schlüssen auf das lebende Organ vorsichtig zu sein. Es ist wohl möglich, dass der Rindermilz neben der Harnsäurebildung im Leben auch eine Harnsäurezerstörung zukommt, diese Harnsäurezerstörung aber kann in vitro nicht beobachtet werden, weil die überaus activen harnsäurebildenden Fermente die Harnsäurezerstörung vollkommen lahm legen.

Aehnlich verhält es sich mit der Harnsäurebildung im Nierenextract. Dass hier eine solche zweifellos stattfindet, zeigten schon frühere Versuche von Schittenhelm, und auch der vorliegende Versuch darf wohl als Beweis dafür angenommen werden; denn von dem zugesetzten Guanin ist nur mehr ungefähr die Hälfte wiedergefunden worden, während die andere Hälfte zum kleineren Theil als Xanthin erhalten werden konnte, zum Theil völlig in Verlust gerieth. Es muss angenommen werden, dass dieser verlorene Rest in dem Extract über das Xanthin zu Harnsäure umgesetzt wurde, und als solche der sofortigen Zerstörung anheimfiel, sodass für das lebende Organ zweifellos eine rege Harnsäurebildung neben der Harnsäurezerstörung angenommen werden dürfte. Genau so liegt es bei der Leber und ebenso wohl auch beim Muskelgewebe, nur dass vielleicht in einem Organ diese, im anderen jene Fermentgruppe das Uebergewicht hat, während wieder andere einen gewissen Gleichgewichtszustand besitzen.

Daraus, dass die Harnsäurebildung und die Harnsäurezersetzung nicht in allen Organen gleich intensiv vor sich geht, erklärt es sich ferner, dass trotz der intensiven Harnsäurezerstörung gewisser Organe ständig geringe Mengen Harnsäure im Blute kreisen und mit dem Urin abgeschieden werden. Wenn die Harnsäurebildung und die Harnsäurezerstörung überall gleichen Schritt hielten, dann könnte es ja nicht zu einer Ausfuhr von Harnsäure durch die Niere kommen.

Wir können darum wohl sagen, dass unsere angeführten Feststellungen sehr geeignet sind, neues Licht auf manche, bis jetzt noch dunkle und schwer verständliche Vorgänge des Nucleinstoffwechsels zu werfen.

XXX.

Aus der II. medicin. Klinik der Universität Berlin.

Ueber die Absorption der Harnsäure durch Knorpel.

Von

Theodor Brugsch und **Julius Citron,**

klin. Assistenten.

Almagia[1]) hatte im Hofmeister'schen Laboratorium zeigen können, dass Harnsäurelösungen, denen Pferdeknorpel zugesetzt wurde, nach längerem Stehen an Concentration abnahmen, und zwar soll nach Almagia diese Abnahme dadurch bedingt sein, dass die Knorpelsubstanz das Vermögen besitzt, aus sehr verdünnten Lösungen von harnsaurem Natron die Harnsäure in erheblicher Menge zu absorbiren und sie in krystallinischer Form abzulagern.

Der Befund von Almagia erscheint uns für das Problem der Gicht insofern von weittragender Bedeutung, als dadurch sich vielleicht die Ablagerung der Harnsäure in den Gelenkknorpeln erklären würde, nachdem einmal die stetige Anwesenheit der Harnsäure (selbst bei purinfreier Ernährung) im venösen Armblut für den Gichtiker bewiesen worden ist.

Wir haben aus diesem Grunde die Versuche Almagia's aufgenommen und sie im weitesten Umfang zu stützen versucht.

I. Versuche mit Pferdeknorpel frisch geschlagener Thiere.

Versuch a): 39 g Pferdeknorpel vom Sternum in Stücke von etwa 1 ccm gehackt, werden in 800 ccm einer schwach alkalischen Harnsäurelösung von 0,098 pCt. Harnsäure-N gebracht. Die Lösung bleibt (nach Toluolzusatz) 4 Wochen im Brutschrank bei 37° stehen.

Der gewaschene Knorpel wird alsdann durch 6 stündiges Kochen am Rückflusskühler mit 300 ccm einer 4 proc. H_2SO_4-Lösung aufgeschlossen, die Lösung (der nicht gelöste geringe Rest wird verrieben) wird mit Alkali neutralisirt, nach Zugabe eines kleinen Ueberschusses von Alkali aufgekocht, dann durch Ansäuren mit Essigsäure enteiweisst und aus dem Filtrat mit einer Kupfer-Bisulfitlösung die Harnsäure gefällt.

---

1) Marco Almagia, Zur Lehre vom Harnsäurestoffwechsel. III. Mittheilung. Hofmeister's Beitr. Bd. VII.



Es wurden **0,110 g** Harnsäure in etwa 35 g Knorpel gefunden, mithin für 100 g Knorpel etwa **0,33** g Harnsäure.

(In zwei Knorpelstückchen war durch Anfertigung von feinen Schnitten der mikroskopische Beweis erbracht worden von der Anwesenheit von prismatischen Harnsäurekrystallen ähnlich denen, wie Almagia sie abbildet.)

Versuch b): 39 g Pferdeknorpel vom Sternum werden in kleine Stücke von etwa 0,5 ccm gehackt und in 800 ccm einer schwach alkalischen Harnsäurelösung von 0,098 pCt. Harnsäure-N gebracht, 4 Wochen in dieser Lösung, der Toluol zugesetzt worden war, bei 37° im Brutschrank belassen und dann in gleicher Weise aufgeschlossen wie im Versuche a). Es wurden wiedergefunden **0,143 g** Ü in etwa 35 g Knorpel. Für 100 g Knorpel berechnet also = 0,42 g Ü. In den nicht aufgeschlossenen Knorpelstückchen liess sich mikroskopisch krystallinische Harnsäure nachweisen.

II. Versuche mit Menschenknorpel.

Versuch α: 4,5 g Menschenknorpel[1]) (von den Rippen eines Erwachsenen) werden in 400 ccm einer Lösung von harnsaurem Natron gebracht, die in 100 ccm 0,00396 g Ü-N enthält. Nach 20 tägigem Stehen im Brutschrank enthält die Lösung nur noch 0,00196 g Ü-N (Analyse durch Silber- und Kupferfällung); mithin haben die 400 ccm der Harnsäurelösung 0,008 g Ü-N oder 0,024 g Ü verloren (für 100 g Knorpel berechnet = **0,5 g** Ü).

Versuch β: 10 g Menschenknorpel vom Knie eines Erwachsenen werden in 800 ccm einer Lösung von harnsaurem Natron gebracht, die in 100 ccm = 0,00396 g Ü-N enthält. Nach 20 tägigem Stehen im Brutschrank bei 37° enthält die Lösung nur noch 0,00182 g Ü-N; mithin sind an Harnsäure aus der Lösung zu Verlust gegangen = 8 × 0,00214 g Ü-N = 0,01712 oder 0,05136 g Ü (für 100 g Knorpel berechnet = **0,5 g** Ü).

Die Knorpelstücke des Versuches α und β werden, nachdem sie gut gewaschen sind, mit 150 ccm 4 proc. H_2SO_4-Lösung durch 4 stündiges Kochen am Rückflusskühler aufgeschlossen; die Lösung dann mit Alkali neutralisirt, nach Hinzufügen eines Ueberschusses von Alkali aufgekocht, dann mit Essigsäure angesäuert und coagulirt und im Coagulationsfiltrate durch Kupfer-Bisulfit die Harnsäure ausgefällt; auf diese Weise wurden **0,033 g** Ü erhalten. Nach der Berechnung (aus dem Verluste der Harnsäurelösungen α und β) hätten aus dem Knorpel wiedergefunden werden müssen **0,075 g** Ü.

Versuch γ: 9,5 g Knorpel aus dem Kniegelenk eines Kindes werden in 500 ccm einer schwach alkalischen Harnsäurelösung gebracht, die in 100 ccm = 0,00196 g Ü-N enthält. Nach 14 tägigem Stehen im Brut-

1) Wir verdanken den Menschenknorpel der Liebenswürdigkeit von Herrn Prosector Dr. Pick, dem wir hierfür unsern Dank aussprechen.



schrank bei 37° (unter Toluolzusatz) enthält die Lösung nur noch 0,00077 g Ü-N in 100 ccm; mithin wurden absorbirt 5 × 0,00119 g Ü-N = 0,00595 g Ü-N oder **0,01785 g** Ü. Für 100 g Knorpel berechnet = **0,18 g** Ü.

Versuch δ: 9,2 g Knorpel von den Rippen eines Erwachsen werden in 300 ccm einer schwach alkalischen Lösung gebracht, die 0,00392 pCt. Harnsäure-N enthält. Nach 14 tägigem Stehen im Brutschrank bei 37° (unter Toluolzusatz) finden sich an Harnsäure wieder 0,00168 pCt. Harnsäure-N; mithin sind zu Verlust gegangen = 3 × 0,00224 = 0,00672 Ü-N = **0,02016 g** Ü (für 100 g Knorpel = **0,2 g** Ü).

Versuch ε: 5 g Knorpel vom Kniegelenk eines Erwachsenen werden in 300 ccm einer Lösung von 0,00392 pCt. Harnsäure-N gebracht. Nach 14 tägigem Stehen im Brutschrank bei 37° (unter Toluolzusatz) finden sich wieder = 0,00126 pCt. Harnsäure-N; mithin sind zu Verlust gegangen = 3 × 0,00266 Ü-N = 0,00798 Ü-N = **0,02394 g** Ü (für 100 g Knorpel berechnet = **0,48 g** Ü).

Zunächst konnten wir also die Versuche Almagia's für das Harnsäureabsorptionsvermögen des Pferdeknorpels vollständig bestätigen, indem (in Uebereinstimmung mit Almagia) von 100 g Knorpel in dem einen Falle für 100 g Knorpelsubstanz 0,3 g Harnsäure, in dem anderen Fall 0,42 g Harnsäure absorbirt worden war; und zwar konnte diese Harnsäure durch Aufschliessen mit Schwefelsäure direct aus dem Knorpel wiedergewonnen werden.

In genau gleicher Weise wie der Knorpel des Pferdes zeigt auch der Knorpel vom Menschen, wie wir feststellen konnten, ein hohes Absorptionsvermögen für Harnsäure; und zwar unterscheidet sich hierin der Knorpel eines Erwachsenen nicht von dem des Kindes, der Knorpel der Rippen nicht von dem des Kniegelenks, so dass wir annehmen müssen, dass dem Knorpel ganz generell die Eigenschaft zukommt, Harnsäure absorbiren zu können, ganz gleich, ob die Harnsäure in concentrirter Lösung oder in stark verdünnter Lösung vorhanden ist.

Schon Almagia zieht für die Pathologie der Gicht den Schluss, dass die Anhäufung von Uraten im Knorpel des Gichtkranken als der Ausdruck eines vorübergehend oder dauernd erhöhten Uratgehaltes der Gewebssäfte aufgefasst werden muss, und wir können uns dieser Auffassung nur voll anschliessen, nachdem einmal bewiesen ist, dass der Harnsäuregehalt des Gichtikerblutes endogen oder exogen für das venöse Extremitätenblut stets erhöht ist.

Eine Auffassung möchten wir aber aufs energischste zurückweisen, welche in der Gichtliteratur weit verbreitet ist und welche direct einen Hemmschuh bildet für die ganze Auffassung der Harnsäureablagerung im Knorpel: das ist die Ansicht, dass die Harnsäure im Blute ausfallen müsse und dass so die Uratablagerungen zu Stande kämen.

Diese Auffassung hat zuletzt ja noch Kionka vertreten und die letzte Mittheilung Kionka's „Beiträge zur Kenntniss der Gicht",



Mitth. 9, „Weiteres über das Ausfallen der Urate"[1]) gipfelt darin, dass Kionka nachweist, dass eine Anzahl saurer (u. A.) Substanzen (Glykokoll, Leucin, Alanin, Allantoin) beschleunigend auf das Ausfallen saurer Urate aus Harnsäurelösungen wirkt. Kionka meint nun, dass ein reichlicheres Entstehen derartiger Verbindungen bei den verschiedenen Abbauvorgängen — vielleicht auch bei dem Abbau der Harnsäure (? d. Ref.) — für den Gichtiker von ebenso grosser Bedeutung sei, wie die Gegenwart grösserer Mengen Harnsäure, in dem Sinne nämlich (nach der früher von ihm entwickelten Theorie), dass diese Substanzen das Ausfallen der Harnsäure im Körper beförderten.

Wer viel Gichtikerblut auf Harnsäure zu untersuchen Gelegenheit hat, der weiss sehr bald, dass das Gichtikerblut nicht im entferntesten eine gesättigte Harnsäurelösung vorstellt, mithin ist es auch an sich schon wenig wahrscheinlich, dass diese Substanzen (Alanin, Leucin, Glykokoll) das Ausfallen der Harnsäure bewirken können, ganz abgesehen von der vagen Vermuthung, dass überhaupt sehr viele dieser Substanzen im Blute vorhanden seien.

Es handelt sich also im Körper nicht um ein Ausfallen aus gesättigten Lösungen wie im Reagenzglase, sondern viel eher um Absorptionen der Harnsäure aus relativ schwach harnsäurehaltigen Säften durch Gewebe, die eine Affinität zur Harnsäure besitzen; das kann, will man nicht die ganze Lehre von der Gicht discreditiren, nicht scharf genug betont werden.

Wie wenig beweisend aber die Versuche Kionka's sind, das zeigen 3 von uns angestellte Versuche, die seine Theorie bezügl. der Uratablagerungen bei der Gicht widerlegen.

Es wurden je 20 g Knorpel vom Sternum des Pferdes in je 200 ccm schwach alkalischer Harnsäurelösung (0,3 g + 5 ccm Norm NaOH) gebracht, unter Toluolzusatz die Lösungen mehrere (5) Tage bei 37° im Brutschrank belassen, nachdem zur Lösung I nichts zugesetzt worden war, zu Lösung II 1 g Alanin, zu Lösung III 1 g Leucin, zu Lösung IV ½ g Tyrosin.

Die Knorpel wurden aufgeschlossen und es fand sich in

Lösung I = 0,018 g Ü
„ II = 0,00 „ „
„ III = 0,00 „ „
„ IV = 0,00 „ „

Also durch den Zusatz jener die Uratausfällung beschleunigenden Aminosäuren ist das Knorpelabsorptionsvermögen für Harnsäure nicht gefördert, sondern gehemmt worden; entschieden ein für die Kionka'sche Theorie, die wir auch sonst schon für erledigt halten, nicht gerade ermutigendes Resultat.

Schliesslich wollen wir noch erwähnen, dass wir an Kaninchen (und Hunden) intravenöse Injectionen von Lösungen von harnsaurem Natron

1) In dieser Mittheilung behauptet Kionka, dass Raubitschek sogar ein aus Albumosen abspaltendes Ferment Erepsin aus Darmschleimhaut isolirt hat. Das Verdienst kommt aber Cohnheim (Zeitschr. f. phys. Chemie, 1901, Bd. 33) zu!



gemacht haben und versucht haben, die Affinität des Knorpels zur Harnsäure am lebenden Organismus dadurch zu erweisen, dass wir nach dem Tode der Thiere den gesammten Knorpel durch 4 proc. Schwefelsäure aufschlossen und auf Harnsäure untersuchten. Vor der Hand hatten allerdings unsere Versuche noch kein positives Resultat erzielt, einzig wohl aus dem Grunde, weil es nicht gelungen ist, den Thieren die genügend grossen Harnsäuremengen durch die schnell thrombosirenden Ohrvenen beizubringen. An den Kaninchenohren fanden sich einige kleine Tophi, die mit Harnsäure gefüllt waren, indessen bestand hier die Möglichkeit, dass bei der Injection in die Ohrvene etwas Harnsäure direct in den Ohrknorpel verspritzt wurde.

XXXI.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin.

Zur Frage des Harnsäureinfarctes der Neugeborenen.

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm.**

Bekanntlich finden sich bei Kindern, die zwischen dem 2. und 14. Tage nach der Geburt gestorben sind, häufig Ablagerungen von harnsaurem Ammon in Form kleiner Kugeln in den Sammelröhren der Markkegel der Nieren, welche man mit dem Namen Harnsäureinfarct belegt. Nach Ebstein spielen neben der Ablagerung in den Sammelröhren auch nekrotische Processe des Parenchyms selbst eine Rolle, deren Ursache Ebstein in der nekrotisirenden Eigenschaft der Harnsäure sieht.

Zur Erklärung dieses Infarctes müssen folgende Fragen erörtert werden.

1. Besitzen die Organe des neugeborenen Kindes, insbesondere die Niere ein Harnsäurezerstörungsvermögen?

2. Besteht überhaupt ein Unterschied zwischen dem Harnsäurezerstörungsvermögen der Rinde und den Markkegeln der Niere?

3. Zeichnet sich der Säuglingsharn in den ersten 14 Lebenstagen durch besonderen Harnsäurereichthum aus, sodass ein Ausfallen der Harnsäure in Folge abnorm starker Concentration bereits innerhalb des ableitenden Harnsystems möglich ist?

4. Wie verhält sich die Reaction des Harns?

Was zunächst die erste Frage betrifft, so darf es wohl durch die Versuche von Schittenhelm und Schmid[1]) als sicher gestellt gelten, dass die Niere des neugeborenen Kindes (wie die andern harnsäurezerstörenden Organe) an sich ein uricolytisches Vermögen in gleicher Weise besitzt, wie man es bisher aus thierexperimentellen Erfahrungen für die Nieren der Säugethiere und der erwachsenen Menschen annehmen kann. Indessen bestünde doch die Möglichkeit, dass ein Auskrystallisiren der Harnsäure in den Lumina der Sammelröhren der Markkegel und die Ablagerung im Parenchym damit zusammenhängt, dass die Localisation des uricolytischen Fermentes principiell in den Nieren an bestimmte Abschnitte des Parenchyms gebunden ist, so dass z. B. die Rinde ein

1) Abbau des Nucleinstoffwechsels in menschlichen Organen. Diese Zeitschrift. 1907. Bd. IV. S. 424.



starkes Harnsäurezerstörungsvermögen besitzt, während die Papillen davon frei sind.

Wir haben diese Frage experimentell angegriffen und zwar mit Pferde- und Rindernieren. Zu diesem Zwecke wurden in möglichst exacter Weise die Papillen der Niere auspräparirt und andererseits die obersten Schichten der Nierenrinde durch flache Messerschnitte abgetrennt. Die so isolirten Bestandtheile (Rinde und Markkegel) wurden nunmehr nach feinster Zerkleinerung (Fleischhackmaschine, Zerkleinerung durch Glas + Kieselguhr) mit 2 Theilen Wasser angesetzt, mehrere Stunden stehen gelassen, colirt und durch Watte filtrirt. Auf diese Weise erhielten wir ein Rinden- und ein Papillenextract. Unter Zusatz von Chloroform und Toluol und einer abgewogenen Menge von Harnsäure wurden die Extracte theils im Brutschrank (mehrmaliges Umschütteln), theils im Wasserbad bei 35° C. unter Luftdurchleitung 24 Stunden (bezw. 7 Stunden) belassen. Danach mit Alkali kurz aufgekocht, mit Essigsäure coagulirt und im Coagulationsfiltrat mit der Kupfersulfat-Bisulfitfällung die Harnsäure isolirt.

Versuche mit Pferdenieren.

Versuch 1a. Papillenextract. 300 ccm + 0,4 g Ü in 6 ccm Normal-NaOH gelöst. 24 Stunden im Brutschrank; mehrmaliges Umschütteln. Wiedergefunden = **0,2** g Ü.

Es waren also **50** pCt. Harnsäure zerstört.

Versuch 1b. Rindenextract. 300 ccm + 0,4 g Ü in 6 ccm Normal-NaOH gelöst. 24 Stunden im Brutschrank unter Umschütteln. Wiedergefunden = **0,3** g Ü.

Es waren also **25** pCt. Harnsäure zerstört.

Versuch 2a. Papillenextract. 300 ccm mit 0,3 g Ü gelöst in 5 ccm Normal-NaOH. 24 Stunden unter Luftdurchleitung im Wasserbad. Wiedergefunden **kein** Gramm Ü.

Zerstört wurden also 100 pCt. der Harnsäure.

Versuch 2b. Rindenextract. 300 ccm in gleicher Weise angesetzt. Wiedergefunden **0,03** g Ü.

Zerstört wurden also **90** pCt. der Harnsäure.

Versuch 3a. Papillenextract. 300 ccm (wie Versuch 2 mit 0,3 g Ü angesetzt). Wiedergefunden **0,15** g Ü.

Zerstört wurden **50** pCt. der Harnsäure.

Versuch 3b. Rindenextract. 300 ccm in gleicher Weise wie 3a mit 0,3 g Ü angesetzt. Wiedergefunden 0,003 g Ü.

Zerstört wurden **99** pCt. der Harnsäure.

Versuche mit Rindernieren.

Versuch 4a. Papillenextract. 300 ccm; zugesetzt 0,6 g Ü, gelöst in 9 ccm Normal-NaOH. 7 Stunden auf dem Wasserbad bei Luftzuleitung. Wiedergefunden **0,0** g Ü.

Es wurde also die gesammte Harnsäure zerstört (**100** pCt.).

Versuch 4b. Rindenextract. 300 ccm; zugesetzt 0,6 g Ü in gleicher Weise wie 4a angesetzt. Wiedergefunden **0,0** g Ü.

Es wurde also die gesammte Harnsäure zerstört (**100** pCt.).



Es ergiebt sich somit aus unseren Versuchen ganz einwandsfrei, dass man von einer Localisation des uricolytischen Fermentes in bestimmten Zellcomplexen des Nierenparenchyms nicht reden kann, wenigstens nicht, was Rinde und Mark (bezw. Papillen) betrifft. Wir gehen wohl nicht zu weit, wenn wir diese Verhältnisse auch auf die Niere des Neugeborenen übertragen und behaupten, dass unmöglich die Ablagerung des harnsauren Ammons in den Markkanälchen nur deshalb zu Stande kommen könne, weil etwa hier das uricolytische Ferment schwach vertreten sei bezw. fehle. Wir müssen also zur Erklärung des harnsauren Infarctes des neugeborenen Kindes andere Möglichkeiten heranziehen. Damit kommen wir zur Erörterung unserer Frage 3 und 4.

Einmal zeigt sich nämlich die Harnsäureausscheidung beim Neugeborenen derart hoch, dass z. B. nach Horbaczewski das Verhältniss der Harnsäure zum Gesammtstickstoff nicht wie beim Erwachsenen 1—2 pCt. beträgt, sondern 7—8 pCt. Der Urin der Neugeborenen darf also als stark harnsäurereich gelten. Die Ursache für diesen Harnsäurereichthum müssen wir in dem Umstande suchen, dass das Blut der Neugeborenen einen bedeutenden Gehalt Leukocyten hat, die, wie ja die Verfolgung der Leukocytenzahlen beweisen, einer baldigen Zerstörung anheimfallen.

In den durch den Leukocytenzerfall freigewordenen Leukonucleinen befindet sich aber die Muttersubstanz der Purinbasen, die selbstverständlich eine vermehrte Harnsäurebildung zur Folge haben muss und dadurch kommt es auch zur vermehrten Ausscheidung von Harnsäure. Andererseits ist aber der Urin der Neugeborenen auffallend reich an Ammoniak. Diese Verhältnisse werden vorzüglich durch einen Versuch von Sjöqvist[1]), dessen Zahlen wir anführen, illustrirt:

	Auf 100 Urin-N: Harnsäure	Ammoniak
I. Vor dem Infarct	7,9	7,8
II. Während des Infarcts. . .	8,5	8,1
III. Nach dem Infarct	3,0	9,6

Also während und vor dem Infarct abnorm hohe Werthe an Harnsäure wie an Ammoniak, die ohne weiteres die Bedingungen für das Ausfallen von harnsaurem Ammon geben. Rechnen wir noch hinzu, dass gleichzeitig eine Ausscheidung von hyalinen Substanzen in den Harnwegen der Niere eintritt, so kann man sich wohl vorstellen, dass die Ausflockung des harnsauren Ammons dadurch beschleunigt, vielleicht sogar hervorgerufen wird; es liegen die Verhältnisse damit ähnlich, wie bei der Urolithiasis und bei den bekannten Experimenten von Ebstein[2]) und Nikolaier, nur mit dem Unterschiede, dass hier harnsaures Natrium im sauren, dort harnsaures Ammon im alkalischen mit Ammoniak angereicherten Urin ausfällt[3]).

1) Cit. nach Hammarsten, Lehrb. d. physiol. Chemie. 4. Aufl. S. 421.

2) Natur und Behandlung der Harnsteine. Wiesbaden. 1884.

3) Cf. ferner Brugsch und Schittenhelm, Gicht, Nierengicht und Uratsteindiathese. Centralbl. f. Stoffwechsel. Dec. 1907.



XXXII.

Aus der inneren Abtheilung des Gemeindekrankenhauses in Pankow.

Zur Physiologie und Pathologie der Athmung[1]).

Von

M. Bönniger.

(Mit 1 Abbildung und 2 Curven im Text.)

I.

Die Athmung des Menschen geschieht auf der einen Seite durch Muskelkraft, auf der anderen durch gewisse elastische Kräfte. Es sind dies die Elasticität der Lunge und die des Brustkorbs. Nach allgemeiner Annahme haben wir es bei ruhiger Athmung ausschliesslich mit activer Inspiration alternirend mit passiver Exspiration zu thun. Also wirkte bei ruhiger Athmung die Elasticität nur im Sinne der Exspiration. Es ist ohne weiteres klar, dass nach einer tiefen Exspiration die Elasticität des Thorax auch im umgekehrten Sinne, d. h. erweiternd wirken muss. In der Regel aber wirken beide Factoren gleichsinnig, d. h. im Sinne der Exspiration. Es scheint mir nun von grösstem Interesse, Anhaltspunkte dafür zu gewinnen, welche Rolle diese beiden Factoren, die elastische Kraft der Lunge und des Thorax bei der Athmung spielen. Versuche, welche sich in dieser Richtung bewegen, sind über den alten Donders-schen Versuch nicht weit hinausgekommen. Dieser ermittelt bekanntlich den Druck, welchen die Lunge bei der Leiche auf ein Manometer ausübt, wenn die Pleurahöhlen eröffnet werden. In der Leiche muss nämlich ein Gleichgewichtszustand herrschen. Der Thorax steht über seiner eignen Gleichgewichtslage hinaus in Exspirationsstellung und hält der Spannung der Lunge das Gleichgewicht (vom Zwerchfell wollen wir hier zunächst absehen). Dass der Donders'sche Werth von der augenblicklichen nicht bekannten Füllung der Lunge diese wieder vom Stande des Zwerchfells und namentlich auch von der Elasticität des Thorax abhängig ist, liegt auf der Hand.

Es scheint mir daher nothwendig, die complicirten Verhältnisse möglichst zu vereinfachen und die einzelnen Componenten getrennt zu untersuchen.

Was die Elasticität des Thorax betrifft, so wird die Bestimmung

1) In extenso auf dem diesjährigen Congress für innere Medicin in Wien vorgetragen.



dieser, ganz abgesehen von anderen Schwierigkeiten, deshalb nicht leicht möglich sein, weil der Einfluss der Intercostalmuskeln nicht auszuschalten wäre. Trotzdem glaube ich, dass derartige Versuche, wenn auch noch so roh, werthvolle Resultate ergeben würden. Es leuchtet z. B. ohne weiteres ein, wie ungeheuer verschieden die elastische Kraft des Thorax eines alten Mannes und die eines Kindes sein muss.

Zunächst galt es jedoch die elastischen Kräfte der Lunge zu messen. Wintrich[1]) hat zuerst Versuche in dieser Richtung gemacht. Er unterscheidet Lungentonus und Elasticität, da er mit Donders fand, dass die todte Lunge leichter aufzublähen ist als die lebende. Die Kräfte, die bei der todten Lunge in Betracht kommen, nennt er die rein physikalischen, gegenüber dem vitalen Tonus, den er auf Muskelkräfte zurückführt. Um diese Annahme zu rechtfertigen, müsste erst der Nachweis dieser Muskelfasern in den Alveolen erbracht sein. Vor der Hand liegt es näher in der Füllung und dem Tonus der Gefässe die Ursache zu suchen. Den physikalischen Antheil der Contractionskraft der Lunge schätzt er auf $^4/_5$ der ganzen, er misst ihn durch Vergleich von Volumen und angewandtem Druck. Die gefundenen Werthe sind bei derselben Lunge ausserordentlich constant, viele Tage hindurch. Zahlen bringt er nicht und seine Versuche wurden an Kaninchen- und Hundelungen gemacht. In neuester Zeit hat Liebermeister[2]) wiederum an Kaninchen und zum Theil auch an einzelnen menschlichen Lungenlappen Elasticitätsbestimmungen vorgenommen mit einer ähnlichen Versuchsanordnung, wie ich sie weiter unten beschreiben werde.

Bevor ich auf meine eigenen Untersuchungen eingehe, kann ich nicht umhin, hier wiederum einmal auf den Begriff der Elasticität einzugehen, da derselbe in fast allen medicinischen Lehrbüchern in dem vulgären Sinne angewandt wird und nicht im streng physikalischen. So begegnet man gerade beim Emphysem stets dem Vergleich mit einem Gummiband, dessen Elasticität durch andauernde Dehnung verloren gegangen ist. Nun ist bekanntlich Gummi sehr wenig elastisch und insofern ist der Vergleich schon richtig, indem auch die Lunge eine sehr kleine Elasticität besitzt. Wie beim Gummi ist aber die Grenzveränderung der Lunge eine sehr grosse, d. h. man kann sie sehr stark dehnen, ohne dass die Elasticitätsgrenze überschritten wird. Nur in diesem Sinne, also im vulgären, trügen die elastischen Fasern ihren Namen mit Recht[3]); gerade sie sind es, die eine grössere Dehnung gestatten, ohne dass die Elasticitätsgrenze überschritten wird. Man könnte den Satz Rosenthal's in Hermann's Handbuch umkehren und sagen, dass das Gewebe der Lungen einen geringen Grad von Elasticität besitzen muss, geht aus seiner Structur hervor. Im physikalischen Sinne sind alle die Gewebe, die reich an elastischen Fasern sind, sehr wenig elastisch, z. B. die Haut, die Gefässe. Das elastischste Gewebe des

1) Virchow's Handbuch, Krankheiten der Respirationsorgane. 1854.

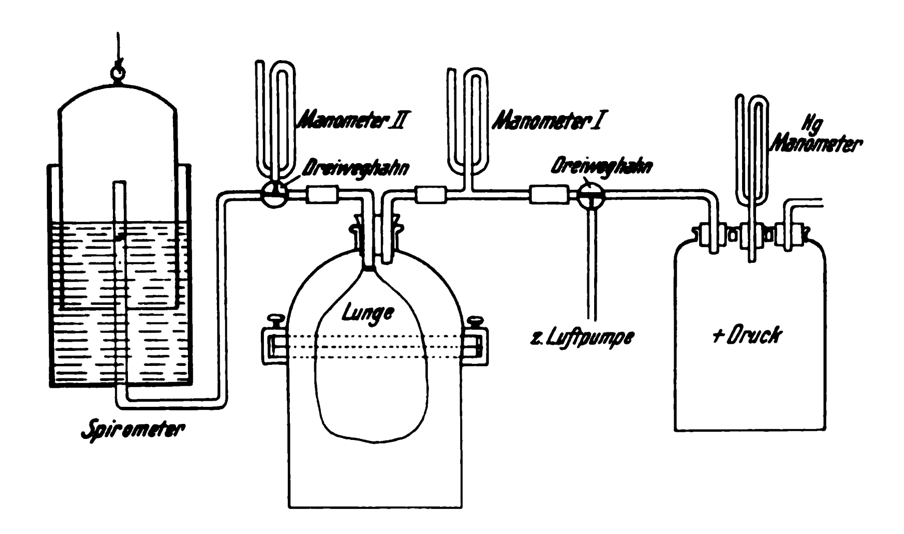
2) Centralblatt f. Pathologie. 1907. Die Arbeit wurde mir erst nach Abschluss meiner Untersuchungen bekannt.

3) cf. Triepel, Einführung in die physikalische Anatomie. Wiesbaden. 1902.



Körpers ist der Knochen. Trotzdem spielt natürlich die kleine Elasticität der Lunge eine grosse Rolle bei der Athmung.

Dieselbe lässt sich annähernd schätzen, wenn man die Lunge mit einem bestimmten Druck aufbläst und nun das Volumen bestimmt oder auch entsprechend Donders' Versuch den Druck bestimmt, den die mit einem bestimmten Luftvolumen gefüllte Lunge auf ein Manometer ausübt. Beide Wege liessen sich in folgender Versuchsanordnung vereinigen. Die aus der Leiche herausgeschnittene Lunge kommt in ein mit einem doppelt durchbohrten Stopfen geschlossenes Glasgefäss, welches zweckmässig aus 2 Theilen besteht, die mittels Glasschliff aufeinanderpassen. Die eine Bohrung verbindet das Bronchiallumen mit einem Manometer von engem Lumen (zur Verminderung des schädlichen Raumes), anderseits durch Dreiweghahn mit einem Spirometer. Die andere Bohrung verbindet das Innere des Glasgefässes mit einem anderen Manometer, mit Luftpumpe und einem Gefäss mit positivem



Druck (s. Figur). Ich bin mir nun vollkommen darüber klar, dass diese Versuchsanordnung eine rohe ist; es ist ausgeschlossen, auf diese Weise eine mathematisch genaue Zahl für die elastische Spannung der Alveolenwände zu bekommen. Schon die Vielheit derselben, die sicherlich verschiedene Füllung der einzelnen Alveolen lässt eine Beziehung der elastischen Spannung zum Volumen nur cum grano salis zu. Immerhin ist es klar, dass uns eine solche Versuchsanordnung ausserordentlich viel mehr sagen muss, als der Donders'sche Versuch[1]), dessen äusserst complicirte Bedingungen hier doch wesentlich einfacher gestaltet sind und in genau zu übersehender Richtung variirt werden können.

Eine annähernd gleichmässige Spannung und Füllung der Lungenalveolen ist natürlich Voraussetzung für unsere Untersuchungen. Bei der von allen Seiten gleichmässig wirkenden Kraft darf man wohl mit

1) Cf. Perls, Bescheidene Resultate von 100 Bestimmungen. Archiv f. klin. Med. 1869. S. 1.

einiger Berechtigung annehmen, dass die Dehnung überall ziemlich dieselbe ist.

Es soll nicht bestritten werden, dass die Blähung der Randpartien eine etwas stärkere ist, wie die der centralen. Denn diese sind in ihrer Dehnungsfähigkeit durch Gefässe und Bronchien zweifellos sehr beeinflusst. Trotzdem ist der Unterschied in der Füllung nicht so bedeutend, wie man sich an Schnitten gefrorener Lungen überzeugen kann, dass dadurch das Resultat unserer Untersuchungen gestört werden könnte. (Anm. Ich beabsichtige genauere Messungen in dieser Richtung anzustellen).

Ich sehe einen Beweis für meine Auffassung darin, dass sich eine wesentliche Formveränderung der Lunge nicht feststellen lässt, wenn man sie nach der Aufblähung unter den entsprechenden + Druck setzt.

Es ist nothwendig, hier kurz auch die Frage zu erörtern, wie sich diese Verhältnisse im Leben gestalten. Hier stehen sich zwei Ansichten diametral gegenüber, die eine, ältere, vertritt besonders Rosenthal[1]) und Hermann[2]), die andere in ihrer schärfsten Form Tendeloo[3]). Nach den ersteren wird der Raumtheil jedes Alveolarraumes um einen gleichen Bruchtheil vergrössert, wenn die Raumvergrösserung auch nur am unteren Ende der Lunge Platz hat [Rosenthal[4])]. Tendeloo stellt demgegenüber den Satz[5]) auf: „Eine örtlich auf die Lunge an einer beschränkten Stelle einwirkende ausdehnende oder zusammendrückende Kraft ruft nur örtlich beschränkte, kaum in die Umgebung fortgepflanzte Dimensionsänderungen hervor.“ Ich glaube, die Wahrheit dürfte auch hier in der Mitte liegen. Man kann sich leicht bei der Blähung der Lunge in der Glasglocke überzeugen, wie weit die Zugwirkung in die Tiefe geht. Wenn nämlich ein Theil der Lunge der Glaswand anliegt, so kann auf diesen natürlich nur in der Peripherie direct die saugende Kraft der verdünnten Luft einwirken. Trotzdem kann man sich auch die innersten Theile deutlich blähen sehen; der Unterschied in der Grösse der Alveolen ist nicht bedeutend. Gelegentlich wandert ein Lungenlappen eine ganze Strecke am Glase vorbei. Diese Beweglichkeit der Lunge besteht, normale Verhältnisse vorausgesetzt, auch in vivo, da sie ja nur am Hilus fixirt ist. Dieses Moment hat Tendeloo zu wenig berücksichtigt. Der Vergleich mit einer über einen Ring gespannten Membran ist durchaus nicht den wahren Verhältnissen entsprechend.

Auf der andern Seite muss man zugeben, dass die Gegenseite durchaus nicht den Beweis erbracht hat, dass die Spannung überall in der Lunge gleich ist. Solange der Innendruck gleich Athmosphärendruck, ist wirklich kein Grund einzusehen, warum es so sein sollte, wenn nicht der Zug ganz gleichmässig wirkt. Nun ist bei völlig normalen Verhältnissen wohl der Bau des Thorax und der Mechanismus der Athmung

1) Hermann's Handbuch. 1880.
2) Bei Freund, Diese Zeitschrift. 1906. S. 479.
3) Tendeloo, Studien über die Ursachen der Lungenkrankheiten. 1902.
4) Cf. auch Hermann's Auseinandersetzungen, l. c. S. 489.
5) l. c. S. 22. Der ganze Satz ist bei Tendeloo gesperrt gedruckt.

ein derartiger, dass wenigstens bei gewisser Tiefe der Athmung die Erweiterung an jeder Stelle der betreffenden Lungenmasse entspricht. Man könnte vielleicht annehmen, dass die unteren Partien durch das Zwerchfell und die so bedeutend grössere Erweiterungsfähigkeit der unteren Thoraxpartien doch im Vortheil wären. Bis zu einem gewissen Grade mag das zutreffen; so kann man gelegentlich bei der Röntgenuntersuchung Schatten in der Lungensubstanz auffällig weit auf- und abwärts wandern sehen bei tiefer Athmung. Im Uebrigen aber glaube ich doch, dass die Zwerchfellathmung im allgemeinen sehr überschätzt wird. Wie bedeutend die Thoraxathmung sein kann, geht aus den Untersuchungen von Loewy[1]) hervor, der bei künstlicher Athmung, bei der die Zwerchfellsathmung in Wegfall kommt, vielmehr das Zwerchfell im umgekehrten Sinne sich bewegt und daher die Werthe verkleinern muss, ganz erstaunliche hohe Zahlen fand[2]), bei der Methode von Silvester-Broich Mittelwerthe von 1700—2300, Höchstwerth 3000 ccm. Loewy macht dazu die Bemerkung, dass diese Werthe nicht ganz den der vitalen Capacität erreichten; jedenfalls blieben sie also nicht erheblich unter demselben.

Ganz anders werden natürlich die Verhältnisse, wenn Verwachsungen oder Veränderungen in der Elasticität des Thorax, Athemlähmungen, raumbeschränkende Processe oder dergleichen vorliegen. In allen diesen Fällen ist die Bewegungsmöglichkeit für einzelne Lungenabschnitte beschränkt, die Luftfüllung in Folge dessen in diesen eine mangelhafte.

Für unsere Versuchsanordnung können wir, wie oben auseinandergesetzt, eine annähernd gleichmässige Spannung annehmen.

Man könnte nun weiterhin den Einwurf machen, dass die lebende Lunge sich anders verhielte, wie die todte. Es ist hier eine Arbeit Grossmann's[1]) zu erwähnen, der den Einfluss der Blutfülle auf die Dehnbarkeit der Lunge untersucht hat. Trotz der grossen Zahl seiner Versuche, scheinen mir seine Schlussfolgerungen nicht ganz einwandsfrei. Es besteht eine unüberbrückbare Kluft zwischen dem 1. und 2. Theil seiner Arbeit. In dem ersten kommt er zu dem Resultat, dass der Binnenraum der Lunge mit der Drucksteigerung in der Pulmonalis wächst. Gilt dieser Satz für jede Luftfüllung, so wäre doch mit anderen Worten die Lunge dehnbarer. Da der Innendruck gleich 0 ist, so müsste einer Vergrösserung des Binnenraumes eine erhöhte Dehnbarkeit entsprechen. Dies das Resultat des 1. Theiles. Für die wenig Luft gefüllte Lunge mag es vielleicht zutreffend sein. In dem 2. Theil seiner Arbeit findet Grossmann, dass die Dehnbarkeit durch Blutstauung geringer wird, was ja von vornherein das wahrscheinlichere war. Immerhin sind diese Drucksteigerungen so excessive, dass sie für unsere Untersuchungen nicht in Betracht kommen. Seine Versuche an Leichenlungen lassen den Grad nicht erkennen, wie weit die künstliche Durchblutung die

1) Berl. klin. Wochenschr. 1908. S. 1134.

2) Es wäre interessant diese Versuche an Menschen verschiedenen Alters und Geschlechts, Emphysemen etc. auszuführen und sie mit der Vitalcapacität zu vergleichen.

3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. XVI.

Dehnbarkeit erhöht. Ich habe stärker gestaute oder ödematöse Lungen von der Untersuchung ausgeschlossen. Man kann dann wohl annehmen, dass der Fehler bei allen Lungen annähernd der gleiche ist, wie oben schon bemerkt nach Wintrich $1/5$ des ganzen Werths.

Dass im übrigen Leichenveränderungen keinen Einfluss haben, betont schon Wintrich. Die Elasticität ändert sich in vielen Tagen nicht, und selbst die Fäulniss ruft keine wesentliche Aenderung hervor, dagegen ist die Lunge dann sehr leicht zerreisslich.

Im Einzelnen gestaltet sich meine Untersuchung folgendermaassen: Die Lunge wird möglichst schonend aus dem Brustkasten herausgenommen. Da völlig normale Lungen ohne jede Verwachsungen der Pleura eine Rarität beim Erwachsenen sind, so kann das seine Schwierigkeiten haben. Man muss dann die Pleura costalis mit herausnehmen, ev. können kleinere Verletzungen gleich mit einem Faden unterbunden werden. Nun wird zunächst das Volumen der Lunge bestimmt. Von grösster Bedeutung ist nämlich für uns die Minimalluft, d. h. die Luft, welche nach der Herausnahme der Lunge noch in derselben zurückbleibt. Diese wird gewonnen, indem wir das Gewicht auf das Volumen der Lungensubstanz selbst umrechnen durch Division mit 1,06, dem vermutlichen specifischen Gewicht derselben (Herrmann) und letzteres Volumen vom Gesamtvolumen abziehen. Nunmehr wird die Lunge montirt in der oben angegebenen Weise. Sie wird dann durch Evacuirung des äusseren Glasgefässes aus dem Spirometer mit Luft gefüllt, z. B. mit einem Druck von — 200 mm H_2O (Atmosphärendruck = 0 gesetzt). Bei diesem Druck pflegt eine ziemlich gleichmässige Blähung, die natürlich erstes Erforderniss ist, zu erfolgen. Wenn das äussere Manometer auf — 200 stehen bleibt, wird das Spirometer ausgeschaltet und das äussere Manometer auf 0 gestellt. Dann stellt sich das innere Manometer auf einen Druck entsprechend dem Donders-Versuch. Nun wird der Hahn zum Spirometer geöffnet, die Lunge collabirt. Man sieht dann an der Einstellung des Spirometers, ob Luft in der Lunge zurückgeblieben ist. Nach einer Reihe von Ablesungen bei verschieden hohem Druck wird das Volumen der Lunge wiederum bestimmt. Eine besondere Schwierigkeit ist das Fehlen des 0-Punkts für unsere Bestimmungen. Der augenblickliche Füllungszustand der Lunge kann natürlich als solcher nicht gelten. So müssen wir schon den absoluten 0 Punkt nehmen, d. h. wir nehmen elastische Vollkommenheit an und setzen damit voraus, dass die Lunge völlig luftleer collabiren würde, wenn die elastische Spannung der Alveolenwand kein Hinderniss fände. Darauf komme ich noch zurück. Diesen absoluten 0-Punkt bestimmen wir durch die Minimalluft: Wir rechnen sie also einfach zu den an unserem Spirometer gefundenen Zahlen zu.

Ich gebe nun als Beispiel das Untersuchungsprotokoll der rechten Lunge einer 18 jährigen Frau (Körperlänge 165 cm). Die Lunge war kaum verwachsen und völlig normal.

Gewicht 327 g = 308 ccm. Volumen 450 ccm. Minimalluft 142 ccm.

Bei — 100 erfolgt nicht die geringste Blähung.



Spirometerstand.	Manometer I.	Manometer II.
1000	—200	+190
es bleiben 150 ccm Rest		
250	— 40	+ 36
600	—100	+ 96
850	—140	+130
1000	—200	—
1250	—300	+230
1300	—360	+250

Die Bestimmung des Gesamtvolumens am Schluss des Versuchs ergiebt 550 ccm, die Minimalluft beträgt demnach jetzt 242 ccm.

Sehr viel übersichtlicher gestaltet sich das Ergebniss, wenn wir die Zahlen in Form von Curven aufzeichnen. Auf der Ordinate sind die Volumina, auf der Abscisse der gleichzeitige Stand des äusseren Manometers eingetragen. Da in der Lunge der Druck gleich dem Atmosphären-Druck ist, sind Umrechnungen nicht erforderlich (Curve 1).

Die Curven zeigen in der Regel einen auffälligen Knick in ihrem Verlauf; sie steigen steil an und verlaufen von einem bestimmten Punkte an sehr flach. Mit Worten gesagt: Das Lungengewebe ist ausserordentlich leicht dehnbar bei geringer Belastung und dehnt sich bei grösserer kaum mehr. Kinderlungen zeigen diesen Knick nicht, sie sind also bei starker Belastung relativ dehnbar, im Uebrigen sehr viel elastischer. Dieser Befund zeigt eine gewisse Analogie mit Untersuchungen, die ich seiner Zeit über die Elasticität der Haut gemacht[1]). Es zeigte sich, dass die Haut, welche längere Zeit einer stärkeren Dehnung ausgesetzt war, bei geringer Belastung eine geringere Elasticität zeigt, bei stärkerer aber normal ist. Das Gesetz, welches wohl sonst für die meisten Gewebe des Körpers gilt, dass nämlich die Elasticität im Alter zunimmt, kommt anscheinend dadurch bei der Lunge nicht zum Ausdruck. Im übrigen sind meine Untersuchungen noch nicht zahlreich genug, um sichere Schlüsse bezüglich des Alters etc. zuzulassen. Auf eine weitere Analogie mit der Haut sei jedoch hier noch hingewiesen. Die Spannung desselben ist beim Neugeborenen am geringsten und wird grösser mit dem Heranwachsen, indem das Wachsthum der Haut gegenüber dem der Knochen zurückbleibt. Man wächst in seine Haut hinein. Auch der Thorax wächst stärker wie die Lunge. So muss nothwendig die Spannung derselben, welche beim Neugeborenen gleich 0 ist, grösser werden.

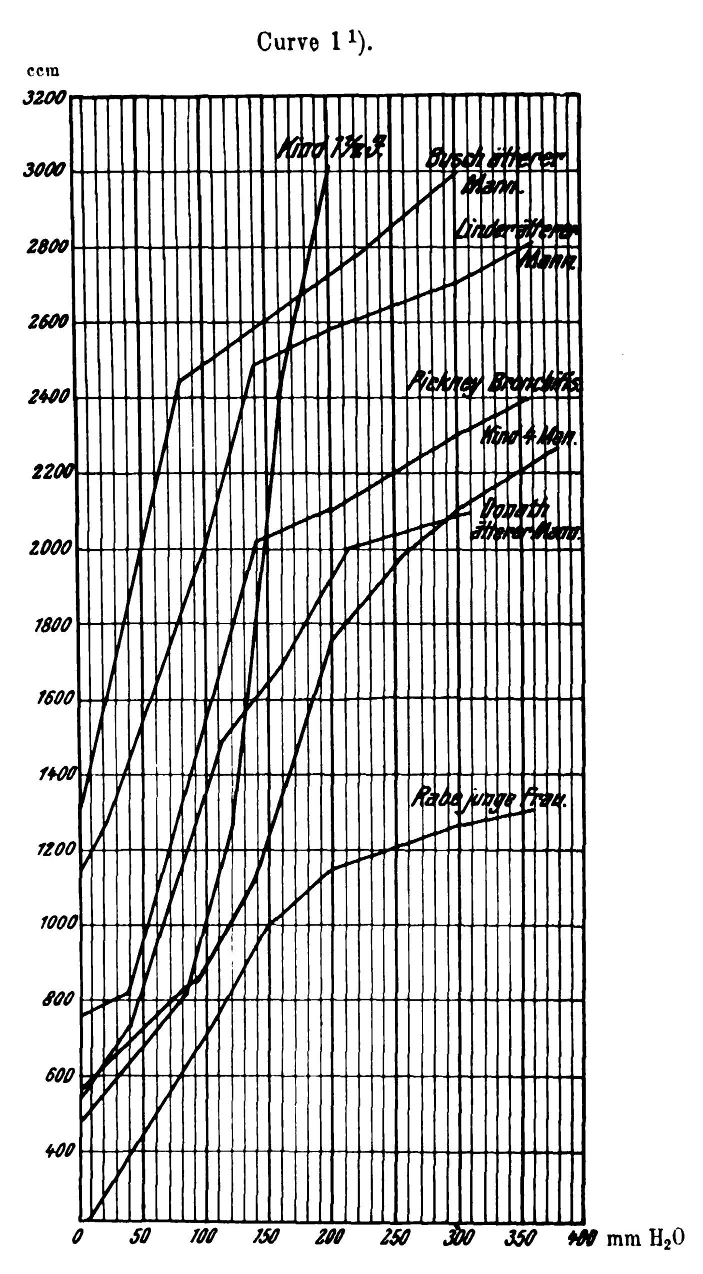
Wenn wir die normale Athmung berücksichtigen, so bewegt sich die Mittellage nach Bohr[2]) (Mittellinie der ruhigen Athmungscurve) um 2500 bis 3000 herum. Nehmen wir nun für eine Lunge 1250 ccm, so handelt es sich hier um einen Druck, der 150 H_2O nicht übersteigt. Es ist selbstverständlich, dass bei der Einathmung die höheren Drucke wirksam sind, denn wir müssen bedenken, dass der Druck in der Lunge nicht

1) Diese Zeitschrift. Bd. 1.

2) Archiv für klin. Medicin. 1907. S. 385.

gleich 0 ist und die Füllung der Lungen schnell vor sich gehen muss. Aber die Kraft, welche wir aufwenden müssen, um die Lunge zu dehnen, interessirt uns ja für die Ausathmung weniger, denn die Elasticität der Lunge kommt ja für diese in erster Linie in Frage. Und da ist zu sagen, dass der Druck, welchen die gespannte Lunge auf ein Mano-

Curve 1[1]).



meter ausübt, noch sehr viel geringer ist, als der negative Druck, welchen wir berechnen, um die Lunge zu dehnen. Wenn nämlich der Druck aussen gleich Atmosphärendruck wird, so zieht sich die Lunge

1) Die Werthe für die Kinderlungen sind durch Multiplication mit einer dem Alter der Kinder entsprechenden Zahl gewonnen.

etwas zusammen, sie hebt das Manometer (bei dem kleinen Kaliber desselben spielt das keine Rolle) und die Luft wird comprimirt. Die Spannung wird geringer als der Widerstand ist, den die Lunge der Dehnung entgegensetzt. Also das innere Manometer zeigt einen geringen Ausschlag.

Die Werthe sind z. B. folgende:

— 60 + 52	—200 + 160
—100 + 90	—240 + 184
—100 + 134	—300 + 210
—180 + 150	—360 + 234 mm H_2O

Wie man sieht, werden die Differenzen immer bedeutender und das ist ja selbstverständlich, da die Luft bei höherem Druck stärker komprimiert, die Spannungsdifferenz also eine grössere wird[1]). Der Werth von 150 wird also noch kleiner und wir dürften es bei der normalen Athmung mit Spannungen zu thun haben, die 100 mm H_2O, etwa 8 mm Hg nicht viel übersteigen. Der Donder'sche Mittelwerth beträgt 6 mm Hg, also ein nicht viel höherer Werth. Was leistet nun die Elasticität der Lunge für die normale ruhige Athmung. Bei der Inspiration kommen nach Donders und Hutchinson 30—37,6 mm Hg, also 5—6 fache Werthe in Betracht. Für die Exspiration sind meines Wissens bisher derartige Werthe nicht festgestellt. Wenn wir annehmen, dass die Exspiration nur passiv erfolgt, so müssten die Werthe natürlich etwas geringer sein, aber doch nicht bedeutend. Dann aber kommt der geringe Druck, den die elastische Lunge auszuüben vermag, für die ruhige Athmung des normalen Menschen kaum in Frage. Es muss die elastische Kraft des Thorax sein, welche die Exspiration ganz überwiegend zu Stande bringt. Dass mittelst unserer Exspirationsmusculatur Drucksteigerungen hervorgerufen werden können, die das 30 fache jenes Drucks ausmachen, sei beiläufig erwähnt (Valentin).

Von ausschlaggebender Bedeutung für die Frage nach dem Antheil der elastischen Thoraxspannung an der Exspiration ist die exspiratorische Ruhestellung, wenn ich mich so ausdrücken darf; ich verstehe darunter die äusserste Exspirationsstellung bei ruhiger Athmung. Ist diese exspiratorische Ruhestellung identisch mit der Leichenstellung, vielfach irreführend als Normalstellung bezeichnet? Wenn der Thorax sich auch in der exspiratorischen Ruhestellung in Inspirationsstellung befindet, so kann natürlich seine elastische Spannung für die Ausathmung voll wirken. Wird also die absolute Gleichgewichtslage des Thorax nicht überschritten, so wird die Bedeutung der Elasticität der Lunge eine sehr geringe. Ich habe versucht, dieser Frage näher zu treten, indem ich Anhaltspunkte für das Volumen des Thorax kurz vor und nach dem Tode zu gewinnen trachtete. Da hat schon die einfache Messung des Umfangs des Thorax in einer Höhe, die durch eine horizontale Marke festgelegt war, einen gewissen Werth. Indem dann noch die Höhe des Zwerchfell-

1) Allerdings kommt hier ein anderes Moment hinzu, das ist die gleichmässigere Füllung der Lunge bei den + Werthen, während bei den — Werthen die Randzonen etwas stärker gefüllt sind.



standes mittelst des Orthodiagraphen in der Weise bestimmt war, dass der Abstand von einer am Rücken festgeklebten Marke kurz vor und nach dem Tode gemessen wurde, bin ich zu dem Resultat gekommen, dass sich in der That in der Regel die exspiratorische Ruhestellung keineswegs mit der Leichenstellung deckt, dass vielmehr die erstere eine ausgesprochene Inspirationsstellung bedeutet. Es stimmt das mit dem Resultat überein, welches Gad an Kaninchen zuerst festgestellt. Für den Thorax sind die Unterschiede ja natürlich gering, da seine Elasticität im Gegensatz zur Lunge eine sehr grosse, seine Grenzveränderung aber klein ist. Immerhin handelt es sich doch um mehrere Centimeter. Das Zwerchfell tritt ganz bedeutend höher, als es bei der exspiratorischen Ruhestellung im Leben stand. Wie gering die elastische Kraft der Lunge gegenüber der Elasticität des Thorax ist, beweist die ausserordentlich geringfügige Erweiterung, welche der Thorax bei Eröffnung der Pleuren erfährt. Sie ist mit der rohen Messung des Umfangs überhaupt nicht immer mit Sicherheit festzustellen, auch wenn sich die Lungen gut retrahiren. Dabei ist auch die Bewegung des Zwerchfells keine erhebliche bei Eröffnung der Pleura. Wenn nur die elastische Kraft der Lunge es wäre, welche das Zwerchfell in die Höhe zöge, so müsste dieses doch erheblich nach unten treten, die Druckverhältnisse im Abdomen dürften hier maasgebend sein. Ich glaube demnach, dass die Elasticität der Lunge für die Exspirationsbewegung selbst nur geringe Bedeutung hat.

Damit muss man aber der Elasticität der Lunge eine andere Rolle in dem Spiel der Athmung zuerkennen. Es liegt auf der Hand, dass, wenn die Lunge garnicht elastisch wäre, eine einigermaassen gleichmässige Blähung absolut ausgeschlossen wäre. Darin scheint mir eine wichtige Aufgabe derselben zu liegen, sie sorgt für eine möglichst gleichmässige Ausdehnung. Diese Auffassung findet in der Beobachtung ihre Stütze, dass solange die Alveolarspannung nicht einen gewissen Grad erreicht hat, die Aufblähung eine ganz ungleichmässige ist, zum Theil fehlt sie gänzlich.

Eine 2. Aufgabe der Lungenelasticität ergiebt sich aus folgendem:

Gegenüber Lichtheim muss ich betonen, dass es ganz unmöglich ist, aus einer Lunge, welche der Leiche entnommen ist, irgend nennenswerthe Mengen Luft auszutreiben durch noch so hohen Druck. Man könnte einwenden, dass die Verhältnisse in vivo vielleicht doch andere wären, da meine Versuchsanordnung diese nur sehr unvollkommen wiedergiebt. Letzteres ist zweifellos richtig, aber darauf kommt es ja nicht an. Es handelte sich darum, die complicirten Verhältnisse der Athmung zu vereinfachen. Nun kann ich mir aber nicht denken, inwiefern es einen Unterschied machen sollte auf die Druckverhältnisse in der Lunge, ob der anliegende Thorax und das Zwerchfell dieselbe zusammendrückt oder die comprimirte Luft des Aussengefässes. Dieser Verschluss der Alveolen ist von grosser Bedeutung, denn nur er ist es, welcher einen weiteren Collaps der Lunge hindert. Sein Mechanismus ist nicht leicht verständlich. Wenn man nämlich eine in unserem Glase aufgeblähte Lunge collabiren lässt, so sinkt sie auf ein bestimmtes Volumen

zusammen in relativ kurzer Zeit; wie schon gesagt, lässt sich dann durch Druck nichts mehr austreiben. Wenn man aber nun die Lunge sich selbst überlässt, so kann in Stunden noch eine recht erhebliche Luftmenge entweichen, ich habe 50 bis 100 ccm gemessen. Ich habe das so oft gesehen, dass ein Zweifel ausgeschlossen. Wie das aber zu Stande kommt, das dürfte nicht leicht zu beantworten sein. Dass übrigens der Verschluss nicht immer nur am Uebergang in die Infundibula liegt, geht wohl daraus hervor, dass man bei Druck auf geblähte Alveolen die Luft in benachbarte hineintreiben kann, was nicht möglich wäre, wenn die Passage in den Bronchien frei wäre. Dieser Verschluss tritt erst dann ein, wenn die Spannung in der Lunge unter ein gewisses Maass gesunken ist. Sie sehen eine 2. wichtige Aufgabe der Lungenelasticität. Die Minimalluft ist also von 2 Factoren abhängig, von der Elasticität der Alveolen und der Neigung der Bronchien zum Verschluss. Die erstere kann man auch für die collabirte Lunge annähernd zahlenmässig feststellen, indem man bei abgestellter Luftzufuhr die Lunge unter negativen Druck setzt. Man kann wohl annehmen, dass z. B. bei dem Druck von —200 der Verschluss gelöst ist und kann aus der Differenz beider Manometer Schlüsse auf die Spannung ziehen. Berücksichtigt man, dass die Spannung hier noch grösser wird, indem die Luft in den Alveolen verdünnt wird, so kann es keinem Zweifel unterliegen, dass in einzelnen Fällen die elastische Spannung eine äusserst minimale in der collabirten Lunge ist. Ich fand z. B. Differenzen von 7 (—200 —193) bei älterem Manne; bei einem Kinde 52 (—200 —148) mm H_2O. Ja bei einem 7 Monat alten Fötus, der nur ganz kurze Zeit gelebt, ergab sich eine Differenz von 104 (—200 —96).

Da glaube ich, muss man wohl annehmen, dass der schlechtere Collaps in jenem Falle wohl auf die Verminderung der Elasticität zurückzuführen ist. Ich möchte betonen, dass damit durchaus nicht gesagt ist, dass auch die elastische Vollkommenheit verloren gegangen wäre. Diese Dinge sind durchaus zu trennen.

II.

Was geht nun aus diesen Versuchen für die Pathologie der Athmung hervor? Das Emphysem besteht, wie der Name sagt, in einer Blähung der Lunge. Von Laënnec stammt dieser Name, und er fand ihn am Sectionstisch. Das Charakteristische sah er darin, dass die geblähte Lunge nicht collabirte. Nun hat man diese Vorstellung gleich auf das Krankenbett übertragen und sagt: Das Emphysem besteht darin, dass die Lunge sich nicht auf ihr normales Volumen zusammenzieht. Diese Vorstellung hat die Voraussetzung, dass die exspiratorische Ruhestellung des Emphysematikers mit der Leichenstellung identisch wäre. Diesen Beweis hat aber bisher niemand geliefert. Es müsste ferner die Reserveluft völlig verschwunden sein, was auch keineswegs der Fall. Dazu kommt, dass die Diagnose des Emphysems sich auf gewisse äussere Merkmale stützt, Form, Starre des Thorax, Tiefstand des Zwerchfelles, Dyspnoe, Schachtelschall etc. Auf Grund dieser Symptome schliessen wir auf ein Volumen pulmonum auctum. Stimmt nun das klinische



Emphysem stets mit dem pathologisch-anatomischen überein? Diese Frage ist durchaus zu verneinen und es erscheint dringend nothwendig, diese Begriffe streng zu trennen. Ich meine also, wir bleiben zunächst einmal bei dem pathologisch-anatomischen Begriff stehen und betrachten das alveolöse Emphysem des Volumen pulmonum auctum. Ich schliesse damit die mehr oder weniger localen Emphyseme zunächst aus, welche pathologisch-anatomisch am meisten als solche imponiren. Da existiren nun meines Wissens in der Litteratur zahlenmässige Werthe überhaupt nicht. Das Ausbleiben des Collapses ist kein Beweis für eine Blähung. Wenn wir die oben erwähnte Arbeit von Perl durchsehen, so finden wir, dass der Donders'sche Druck bei allen möglichen Erkrankungen gleich 0 ist. Das hat dann offenbar andere Gründe. Abgesehen von Verwachsungen, ist hier in erster Linie zu nennen Hochdrängung des Zwerchfelles. Nun könnte man ja das wohl unterscheiden, denn die Lunge hat in diesem Falle nicht das Volumen pulmonum auctum. Dieses schätzt man nach dem Augenmaass. Wenn man aber erst einmal das Volumen der Lunge misst, so wird man finden, dass man sich da sehr täuschen kann und andererseits giebt es Volumina pulmonum aucta, die in einer echten Vermehrung des Lungenvolumens bestehen. Da bleibt dann die sichtbare Blähung der Alveolen. Ja, wenn man da Höhlen bis Taubeneigrösse hat, so kann natürlich kein Zweifel sein. Aber ich möchte betonen, dass solche Veränderungen vorkommen, ohne dass im Ganzen ein vermehrtes Luftvolumen festzustellen ist.

Nun ist allerdings zu bedenken, dass bekanntlich alle Theile der Lunge niemals gleichmässig gebläht sind, so wechseln gerade beim Emphysem atelectatische und emphysematöse Partien ab. Dies kommt zum Theil daher, dass die Bronchiallumina verstopft sind, zum Theil aber auch von der häufig geringen Ergiebigkeit der Athemzüge ante mortem. Es ist deshalb zweckmässig, die Lunge stark aufzublähen, sodass sie in allen Theilen möglichst gleichmässig gefüllt ist. Das ist bei genügendem Druck in der Regel wohl möglich. Nun lässt man die Lunge wieder collabiren und findet nun nicht selten ein ganz erhebliches anderes Volumen als vorher. Zum Beispiel fand ich in einem Falle zuerst Gesamtvolumen 1200 ccm bei 711 g Gewicht, woraus sich die Minimalluft auf 530 ccm berechnet. Bei der zweiten Messung 1960 Gesamtvolumen, also Minimalluft 1290 ccm. Dieselbe ist um das Doppelte gewachsen. Es kann kein Zweifel sein, dass man diese Lunge pathologisch-anatomisch als eine emphysematöse bezeichnen muss, obgleich die ursprüngliche Minimalluft keinen zu hohen Werth ergab. Von einem anderen Fall möchte ich berichten, dessen Minimalluft nur 292 betrug, bei dem klinisch Emphysem anzunehmen war, exquisit fassförmiger starrer Thorax. Möchte aber hier gleich erwähnen, dass auch der umgekehrte Fall eintreten kann, dass nämlich das Volumen, nachdem die Lunge aufgebläht war, kleiner ist, wie vorher. Darauf komme ich zurück. Zunächst will ich auf die Elasticität der emphysematösen Lunge eingehen. Sie will man ja neuerdings ganz ausschalten (Bohr). Ich habe oben gesagt, dass meiner Ansicht nach die Elasticität der Lunge für die Athembewegung selbst nur eine geringe Rolle spielt. Aber trotz-

dem kommt der Elasticitätsverlust als ätiologisches Moment sehr in Betracht. Ich habe oben darüber berichtet, dass die Minimalluft der collabirten Lunge auch mit dem stärksten Drucke nicht auszutreiben ist. Das gilt auch für das Emphysem. Es gelingt nicht, die grossen Emphysemblasen auch nur im geringsten dauernd zu verkleinern, wenn man selbst 300 mm Hg auf sie wirken lässt. Ja, ich will hier einen weiteren Versuch anführen, den ich bei emphysematösen Lungen mit Bronchitis wiederholt mit Regelmässigkeit anstellen konnte. Wenn man eine solche Lunge aufbläht, dann plötzlich unter hohen Druck setzt, so zieht sie sich zunächst schneller zusammen, wie bei Atmosphärendruck. Es bleibt aber, wie man am Spirometer ablesen kann, ein grösserer Rest Luft, als wenn man die Lunge sich selbst überlässt. Es handelt sich um Volumina von 100 und mehr ccm. Diese Versuche könnten möglicherweise von grosser practischer Bedeutung sein, und ich möchte darauf hinweisen, dass unter gewissen Bedingungen diese Versuchsanordnung im Leben gegeben sein könnte, wenn man einen Emphysematiker in einen Atmungsstuhl setzt. Dass es für die Lungenwand nicht von Vortheil wäre, unter ganz exorbitant hohen Druck gesetzt zu werden, liegt auf der Hand.

Ich komme darauf noch zurück und möchte zunächst noch bei dem pathologisch-anatomischen Emphysem verweilen. Ich habe schon im physiologischen Theil auseinandergesetzt, dass der Collaps der Lungen von zwei Factoren abhängig ist, einmal von der Elasticität der Alveolen, zum andern von dem Verschluss der kleinsten Bronchien. Was nun die Elasticität betrifft, so habe ich schon gesagt, dass diese im Alter bei geringer Dehnung im Allgemeinen bedeutend herabgesetzt ist, somit die Bedingungen für das Zustandekommen des Emphysems entschieden gegeben ist. So kann ich sagen über die von mir untersuchten Lungen, dass bei denen, welche die geringste Elasticität besitzen, auch die Minimalluft (nach mehrfacher Aufblähung) am grössten ist. Andererseits kann ich ihnen über mehrere Beobachtungen Mittheilung machen, welche beweisen, von wie grosser Bedeutung der erwähnte Verschluss ist. Zunächst Folgendes:

Es handelt sich um einen Menschen, der klinisch die Zeichen des Emphysems bot mit starker Bronchitis. Die rechte Lunge hatte ein Volumen von 1617 ccm, das Gewicht 895 g. Ergo Minimalluft 773 ccm. Nachdem die Lunge stark aufgebläht, hat sie collabirt das Volumen 1880, Minimalluft 1030 ccm. Ich bemerke, dass die Aufblähung eine ziemlich gleichmässige war. Nunmehr wurde die Lunge unter hohen Druck gesetzt, nachdem die Bronchialcanüle mit dem Finger verschlossen war. Indem nun in kurzen Zwischenräumen der Verschluss geöffnet wurde, hustete die Lunge ein ziemlich zähes, schleimiges Secret aus. Nachdem dies mehrfach wiederholt und das Secret entfernt war, betrug das Volumen 1600, die Minimalluft 756, hatte also um 274 ccm abgenommen.

Das Gegenstück kann ich Ihnen in einer kindlichen Lunge geben, bei der zufällig Wasser aus dem Spirometer in die stark geblähte Lunge aufgesogen wurde. Dieselbe collabirte fast garnicht und zeigte ein typisches Volumen pulmonum auctum. Leider kann ich das zahlen-



mässig hier nicht belegen. Man sieht, die alte Theorie Laënnecs ohne Weiteres über Bord zu werfen, ist wohl nicht berechtigt.

Nachdrücklichst betone ich hiermit nochmals, dass diese Dinge sich alle nur auf das anatomische Emphysem beziehen. Ob sie auch für das Leben von Bedeutung sind, hängt in erster Linie davon ab, ob die Minimalluftwerthe, welche wir bei unseren Lungen finden, überhaupt in Betracht kommen. Von normalen Menschen wissen wir, dass er eine Reserveluft von ungefähr 1600 ccm hat. Die Residualluft beträgt ca. 1200. Es bedarf noch eines umfangreichen Materials, um die Frage zu entscheiden, ob zunächst der normale Mensch bis auf seine Minimalluft exspiriren kann; ich glaube das nicht. Die Elasticität des Thorax wird wohl das erste Hinderniss abgeben. Noch wichtiger ist die Frage für den Emphysematiker, wie ich schon oben andeutete. Den höchsten Werth für die Minimalluft fand ich mit 1270 ccm, das würde für beide Lungen 2540 ausmachen, sicherlich ein sehr hoher Werth. Die Mittellage liegt nach Bohr um 2500 und 3000 herum, auch für seine Emphyseme. Dass sie bei unserem Emphysematiker höher lag, ist wohl nicht zu bezweifeln. Man muss also die Möglichkeit zugeben, dass alle jene Momente, welche wir beim anatomischen Emphysem kennen gelernt haben, auch hier Giltigkeit haben können; zum Mindesten in Bezug auf die Verkleinerung der Reserveluft. Wie verhält es sich aber mit der exspiratorischen Ruhestellung beim Emphysem? Würde diese mit der Leichenstellung übereinstimmen, so hätte dieser Emphysematiker überhaupt keine Reserveluft, vorausgesetzt, dass kein Collaps bei der Thoraxeröffnung einträte. Es würde jene Grenze, bei der die oben formulirten Gesetze des pathologischen Emphysems gelten, schon bei ruhiger Athmung erreicht. Es liegt auf der Hand, wie wichtig die Feststellung dieser Verhältnisse ist.

Ich habe nun in der oben beschriebenen Weise solche Bestimmungen gemacht, es scheint nach meinen allerdings spärlichen Untersuchungen, als wenn die exspiratorische Ruhestellung des Emphysematikers weit über der Leichenstellung[1]) liegt, sein Thorax sich also in exquisiter Inspirationsstellung befindet. Die Elasticität des Thorax ist sicher sehr erhöht, zahlenmässige Feststellungen stehen noch aus; sie müsste also die Exspiration des Emphysematikers sogar erleichtern.

In neuerer Zeit ist man auf ganz verschiedenem Wege zu der Meinung gekommen, dass das vermehrte Luftbedürfniss die Ursache des Emphysems wäre, Bohr auf Grund seiner spirometrischen Untersuchungen, Hofbauer[2]) mittelst des Röntgenverfahrens. Letzterer meint, die Vertiefung der Athmung bewirkte stets eine Erhöhung der exspiratorischen Ruhestellung (Tiefertreten des Zwerchfells). Nach Bohr erhöht sich die Mittellage. Nun hat dieses übereinstimmende Resultat zweier so verschiedener Methoden etwas Bestechendes. Sehen wir uns zunächst die Argumente Hofbauer's an. Gemeinsam mit Holzknecht[3]) hat er ge-

1) Es ist hier stets auf das Volumen Bezug genommen. Das Luftvolumen bei der exspiratorischen Ruhestellung ist also grösser wie bei der Leichenstellung.

2) Mittheilungen aus dem Laborat. für radial. Diagnostik u. Therapie. II. Heft.

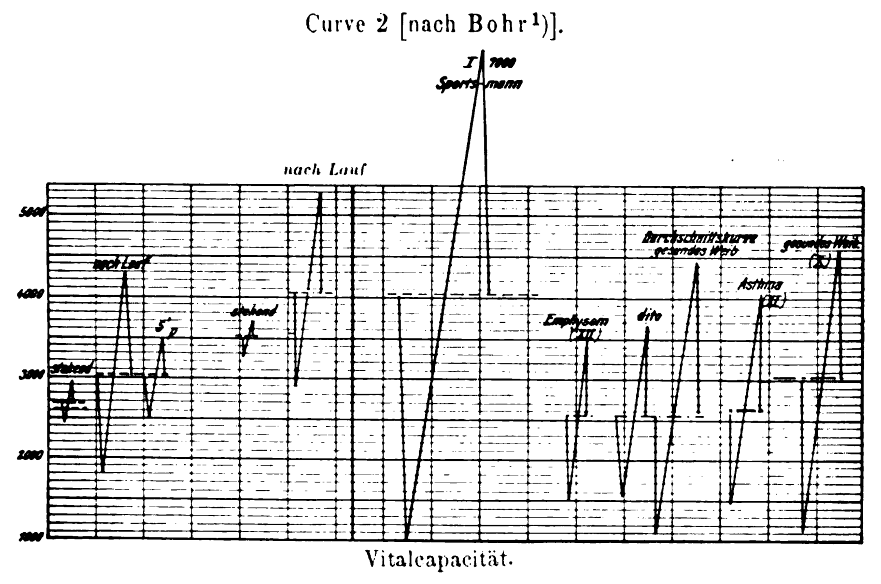
3) Ebendas.



funden, dass die vertiefte Athmung ausschliesslich von der Inspiration bestritten wird. Und sie geben gleich mit einer bemerkenswerthen Sicherheit die Erklärung für dieses Verhalten. Sie sagen „die auf elastischen Kräften beruhende Exspiration ist einer Steigerung nicht fähig, wohl aber die musculäre Inspiration. Die Verwendung der exspiratorischen Auxiliarmuskeln bleibt zunächst aus, weil diese die Heranziehung eines fremden Mechanismus bedeuten würde“.

Nun, dieser fremde Mechanismus scheint mir doch nicht so ungebahnt zu sein. Man kann sehr gut an sich selbst beobachten, dass derselbe sehr häufig in Function tritt. Und ich glaube, abgesehen von jedem Räuspern, Sprechen, Singen, Husten, Niessen etc. tritt bei jeder forcirten Atmung derselbe in Action. Auch schliesst das Herabgehen auf dieselbe exspiratorische Ruhestellung nicht die exspiratorischen Muskelkräfte aus. Bekanntlich können diese am besten wirken, wenn

Curve 2 [nach Bohr[1]].



Vitalcapacität.

die Lunge sich in maximaler Inspirationsstellung befindet. Ich weiss nicht, wie die Zwerchfellbeobachtungen der genannten Autoren gewonnen sind. Sie schreiben nur „wenn man entweder auf Befehl oder in Folge des Gefühls von Lufthunger seine Athmung vertiefen will etc.“ Dass hier willkürliche Athmung nichts beweist, ist selbstverständlich. Wenn man einen Menschen auffordert, tiefer zu athmen, so wird er in 90 von 100 Fällen verstehen, dass er seine Lungen stärker mit Luft anfüllen soll. Das kann man ja bei der Auskultation immer beobachten. Maassgebend kann hier nur die unwillkürliche Athmung sein. Man muss Lufthunger herstellen. Das geht auf zweierlei Weise; einmal durch Muskelarbeit, andererseits durch künstliche Behinderung der Athmung. Ich habe in derselben Weise wie Holzknecht den Stand des Zwerchfelles markirt, nur habe ich zwei Bleimarken, eine hinten, welche den fixen Punkt darstellen soll (was sie allerdings nicht ganz thut, da die Wirbel-

1) l. c. und Wiener med. Wochenschr. 1907. No. 41.

säule sich bei tiefer Athmung streckt), eine vorn, die bei der Inspiration in die Höhe steigt. Also eine Inspirationsbewegung des Thorax markirt. Ich habe gefunden, dass schon nach leichter Anstrengung in der Regel die exspiratorische Ruhestellung des Zwerchfelles höher liegt als bei ruhiger Athmung, während die vordere Thoraxmarke ebenfalls in die Höhe steigt. Ich sehe in den Untersuchungen Bohr's eine Bestätigung meiner Befunde, denn aus seinen Zahlen geht hervor, dass die Mittellage bei vertiefter Athmung sich zwar nach oben verschiebt, die exspiratorische Ruhestellung aber sehr viel tiefer tritt (cf. die Curven nach Bohr).

Bei der Behinderung der Athmung und zwar gleichmässig für In- und Exspirationen kann man im Gegensatz hierzu kein Hinaufgehen der exspiratorischen Ruhestellung des Zwerchfells bemerken, vielmehr bleibt sie die gleiche oder bewegt sich noch etwas nach abwärts. Hier tritt also in der That eine stärkere Luftfülluug der Lunge ein. Es wird hier natürlich in sehr intensiver Weise die exspiratorische Muskelkraft in Anspruch genommen, ohne dass die exspiratorische Ruhestellung erreicht wird.

Die Untersuchungen Bohr's halte ich für ungeheuer werthvoll. Eine derartige Analyse der Athmung an einem möglichst grossen Material würde in Verbindung mit den obigen Untersuchungen Klarheit in die Auffassung des Emphysems bringen[1]). Leider steht mir ein solcher Apparat nicht zur Verfügung. Es ist etwas schwierig, sich durch die Zahlen Bohr's hindurchzuarbeiten. Unverständlich ist mir, warum Bohr seine graphisch aufgezeichneten Curven uns durch lange Zahlenreihen ersetzt. Ich habe seine Zahlen so weit möglich wieder in Curven umgeschrieben und nun gewinnt man ein sehr anschauliches Bild der verschiedenen Athmungstypen. Wenn man aber die Curven nebeneinander sieht, so ist man erstaunt über die Schlussfolgerungen Bohr's. Er sagt: die Mittellage ist beim Emphysem erhöht. Thatsächlich schwankt sie bei Gesunden und Emphysematikern, deren leider nur zwei zur Untersuchung gekommen sind, um einen ziemlich gleichmässigen Werth. Die bei weitem grösste Mittellage (über 4000 ccm) hat ein Sportsman mit der unglaublich grossen Totalcapacität von über 7000. Hat dieser Mann ein Emphysem? Nein. Denn seine Reserveluft hat den grossen Umfang von fast 3000 ccm, also demnach wäre die Mittellinie nicht das Maassgebende. Vielleicht die Residualluft, wie man ja im Allgemeinen annimmt. Aber auch diese ist in den Zahlen Bohr's nicht wesentlich vergrössert. Dazu kommt, dass die Residualluft ein von der Willkür in hohem Maasse abhängige Grösse ist, und gerade bei Leuten mit Athemnot ist diese an sich verringert. Wenn wir aus den Zahlen Bohr's etwas Charakteristisches herauslesen können, so wäre es die Herabsetzung der Vitalcapacität. Die Complementärluft ist in dem einen Falle mehr verringert als die Reserveluft. Weder die Mittellage noch

1) Allerdings nicht in dem Sinne Bohr's. Es ist unmöglich aus der erhöhten Mittelcapicität auf ein vermehrtes Luftbedürfniss schliessen zu wollen, da die erhöhte Mittelcapicität in der Definition des Emphysems enthalten ist.



die Residualluft ist in stärkerem Grade verändert als die Vitalcapacität. Wenn also Bohr mit der Erhöhung der Mittellage Recht hätte, so sind es keine Emphysematiker gewesen, die er als solche angesprochen. Sind es aber klinisch wirklich solche gewesen, so könnte die Erhöhung der Mittellage nicht das charakteristische sein. Allerdings meine ich, dass in dem Begriff des Emphysems die stärkere Luftfüllung enthalten ist.

Und wenn wir einen solch echt emphysematösen Brustkorb sehen mit Umfang von über 100 cm, dazu Tiefstand des Zwerchfells, so ist wohl nicht zu zweifeln, dass der Luftgehalt ein erhöhter sein muss. Es wäre deshalb eine umfassendere Arbeit im Sinne Bohr's zur definitiven Entscheidung über diese Frage sehr erwünscht.

Zum Schluss möchte ich eine Beobachtung mittheilen, die für die Aetiologie des localen Emphysems von grosser Bedeutung ist. Es handelt sich um ein $4^1/_2$ Monate altes Kind. Die Elasticitätscurve der rechten Lunge ist oben wieder gegeben. Sie zeichnete sich durch ihre ausserordentliche Resistenz gegen so hohe Drucke (380 mm) aus, wie sie meistens zur Zerreissung führten. Die linke Lunge unterschied sich äusserlich nicht von jener. Als ich sie jedoch mit geringem Druck etwa — 150 mm aufblähen wollte, zeigte sich ein ausgesprochenes locales Emphysem, mit grossen bis linsengrossen Blasen, die sich vom pathologischen Emphysem in nichts unterschieden. Längeres Liegen konnte nicht die Ursache sein. Die Lunge war nur 1 Tag älter wie jene. Ausserdem habe ich sonst niemals etwas Aehnliches beobachtet, selbst bei stark faulenden Lungen. Da kein hoher Druck angewendet wurde, auch sonst die Verhältnisse völlig dieselben waren wie immer, so kann die Ursache nur in der Beschaffenheit des Gewebes gesucht werden (Virchow's Theorie). In der That habe ich mich weiterhin bei einer kindlichen Lunge überzeugt, dass es gelingt, dieselbe durch Quetschung so zu schädigen, dass dann bei der Aufblähung ein locales Emphysem entsteht.

Mit der Virchow'schen Theorie finden auch die localen Emphyseme, welche sich in der nächsten Nachbarschaft von kleinen pneumonischen Herden zuweilen finden, am besten ihre Erklärung. Die Tendeloo'schen Theorien befriedigen hier nicht, denn es ist ganz unmöglich, dass durch solche kleine Herde die Druckverhältnisse so gestört werden sollten, dass sie zu diesen schweren Veränderungen führten. Durch hohen Druck gelingt es übrigens niemals ein locales Emphysem zu Stande zu bringen, da die Lunge bei solchem an einen oder mehreren Stellen zerreisst, sodass es schliesslich unmöglich wird, einen entsprechenden Druck zu behalten. Welcher Art die krankhafte Beschaffenheit der Gewebe, die zum localen Emphysem führt, ist, fehlt mir jeder Anhaltspunkt. Jedenfalls halte ich es für nicht richtig, hier nur die elastischen Fasern zu berücksichtigen, wie das meist geschehen.



XXXIII.

Bemerkungen zu H. Kionka's neuesten „Beiträgen zur Kenntniss der Gicht."

(Diese Zeitschrift. 1908. Bd. 5. H. 1. S. 131—146.)

Von

Theodor Brugsch und **Alfred Schittenhelm.**

H. Kionka glaubt in seiner Mittheilung No. 8 seiner „Beiträge zur Kenntnis der Gicht" den unzweifelhaften Beweis erbracht zu haben, dass im Blute nach Harnsäurezusatz Glykokoll auftreten kann. Der Nachweis des Glykokolls geschah als β-Naphthalinsulfoverbindung, die er nach mehrmaligem Umkrystallisiren auf krystallographischem Wege bestimmte, und die auch in einigen Fällen den Schmelzpunkt von 154° genau zeigte.

Was nun zunächst den krystallographischen Beweis anlangt, den Kionka für unzweifelhaft hält, so möchten wir hierzu bemerken, dass dieser vom chemischen Standpunkte aus ein absolut ungewöhnlicher ist. Unseres Wissens dürfte in der Chemie eine Substanz schwerlich als exakt definirt gelten, wenn nur ein krystallographischer Befund vorliegt; aber auch der Schmelzpunkt kann zu erheblichen Irrthümern führen, wenn, wie hier möglich (siehe Kionka), Gemische vorliegen. Bis jetzt ist für das normale Blut auch nicht nach Harnsäurezusatz ein exakter analytischer Beweis erbracht worden, dass darin Glykokoll im freien Zustande enthalten ist; es dürfte wohl kaum zu weit gegangen sein, einen derartig exakten Beweis zu verlangen, ehe man unabweisbar mit der Möglichkeit des Vorkommens von Glykokoll im Blut rechnet. Dass diese Möglichkeit vorliegen kann, haben wir schon früher (diese Zeitschrift Bd. IV S. 550) zugegeben.

Erfreulich ist es, dass Kionka sich endlich bezüglich der Zerstörung der Harnsäure durch Blut auf den Standpunkt stellt, den Brugsch und Schittenhelm energisch vertreten haben, dass nämlich das Blut uricolytische Fähigkeiten in irgend in Betracht kommender Weise nicht besitzt. Kionka erachtet es in seinen beiden Mittheilungen nicht der Mühe für werth, unsere mühevollen Untersuchungen, die lediglich der Anlass waren, seine Befunde einer klärenden Nachuntersuchung zu unterziehen, zu citiren. Er umgeht diese Nothwendigkeit. Er citirt uns auch nicht da, wo es sich um die angebliche Abspaltung von Glykokoll aus Harnsäure handelt, nicht da, wo er von der Verfütterung von Aminosäuren an Gichtkranke spricht.

Wir wissen sicher, dass Kionka unsere Arbeiten, die seine Theorie ins Herz treffen, genau kennt. Wenn er aber auf unsere Arbeiten hin erneute Versuche aufnimmt, die in gleicher Richtung laufen und zum Theil zu gleichen Resultaten führen,

so entspricht es den allgemein üblichen wissenschaftlichen Gepflogenheiten, correct zu citiren.

Und noch eins: Kionka schliesst seine Mittheilung 9: „Wohl aber halten wir nach wie vor an der Vorstellung fest, das Wesen der Gicht beruhe in qualitativen und quantitativen Störungen von Fermentthätigkeiten, die eine Rolle spielen bei den verschiedenen Abbauvorgängen im Organismus".

Was denkt sich denn Kionka mit dieser diffusen Behauptung, mit der alles und nichts gesagt und bewiesen ist? Und er fährt fort:

„Von wesentlicher Bedeutung ist es dabei, dass hierbei Producte in grösserer Menge entstehen können, welche, wie unsere Versuche einwandsfrei ergeben haben, auf das Ausfallen von Uraten befördernd wirken, mögen diese Aminosäuren oder sonstigen gleichsinnig wirkenden Producte aus dem Abbau der Harnsäure oder den Kernsubstanzen zu Grunde gehender Zellen aus absterbenden Knorpel- oder Bindegewebssubstanz oder sonstigen Abbauvorgängen stammen."

Dass diese Ansicht falsch ist, wird Kionka aus der im selben Hefte stehenden Mittheilung Brugsch's und Citron's erfahren, die beweist, dass das Absorptionsvermögen des Knorpels für Harnsäure durch Aminosäuren nicht befördert, sondern eher gehemmt wird.

Wir halten die Kionka'sche Theorie im ganzen Umfange für erledigt.

Berlin, im August 1908.



Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

XXXIV.

Ueber Polycythämie nebst Beiträgen zur klinischen Blutuntersuchung.

Von

Prof. Dr. **Egmont Münzer** (Prag).

(Hierzu Tafel V und 2 Curven im Text.)

Im Jahre 1903 lenkte Osler (1) die allgemeine Aufmerksamkeit auf ein, wie er annahm, neues klinisches Krankheitsbild „chronische Cyanose mit Polycythämie und Milzvergrösserung". Den gleichen Symptomencomplex hatte bereits 10 Jahre vorher Vaquez (2) beschrieben, ohne allerdings für seine Beobachtung allgemeine Aufmerksamkeit zu erreichen; erst seit der Osler'schen Publication werden von allen Seiten gleichartige Beobachtungen mitgetheilt.

Ein Jahr später stellte Geisböck (3) der Vaquez-Osler'schen Form der Polycythämie eine andere durch ausserordentliche Blutdrucksteigerung charakterisirte Form an die Seite. Geisböck selbst warf bereits die Frage auf, in welchem Zusammenhange Polycythämie und Blutdrucksteigerung wären und äusserte Anfangs die Vermuthung, „dass die Polycythämie als solche vielleicht durch Erhöhung der Viscosität als Ursache für die Blutdrucksteigerung aufzufassen sei."

Ich selbst hatte über die gleiche Frage meine Meinung dahin geäussert (4), dass Erhöhung der Viscosität keine Blutdrucksteigerung veranlassen dürfte und konnte mich hierbei auf die in der Litteratur niedergelegten und eigene Beobachtungen von Polycythämie stützen. Andererseits aber hatte ich die Frage aufgeworfen, ob nicht die als häufigste Ursache der hohen Blutdrucksteigerung anzusehende allgemeine Arteriosklerose gleichzeitig die Ursache der Polycythämie darstelle. Durch die arteriosklerotische Veränderung der kleinen Gefässe käme es einmal zur starken Blutdrucksteigerung, andererseits aber zur Störung des Gasaustausches resp. zur behinderten Sauerstoffzufuhr zu den Geweben.

Ich schrieb (l. c. S. 159): „Sauerstoffmangel wird aber durch jede ungenügende Blutzufuhr zu den Gewebszellen herbeigeführt also auch durch eine so starke arteriosklerotische Veränderung der Arteriolen, dass es zur erheblichen Blutdrucksteigerung kommt. Hier begegnen sich der abnorm hohe Blutdruck in Folge der Verengung der Arteriolen und der abnorm niedrige in Folge ungenügender Muskelkraft des Herzens oder uncompensirter Herzfehler in dem gleichen Ergebniss: Mangelhafte Sauer-

stoffversorgung der Gewebe und daher auch in der gleichen secundären Wirkung: Vermehrung der Erythrocyten."

Man könnte hier noch die Frage aufwerfen, ob wirklich der oben ausgesprochene Schluss: Mangelhafte Sauerstoffversorgung der Gewebe führe zur Vermehrung der rothen Blutzellen, sicher nachgewiesen sei; doch glaube ich, dass einerseits nach den Angaben Naunyn's (5) sowie Pentzoldt-Toenniessen's (6) über den Einfluss chronischer Dyspnoe und schwerer angeborener Herzfehler auf das Blut, andererseits nach den zahlreichen seit Paul Bert und Viault (7) angestellten Untersuchungen über die Wirkung des Höhenklimas, insbesondere nach den ausserordentlich eingehenden kritischen und experimentellen Untersuchungen von Zuntz (8) und seinen Schülern an der Richtigkeit dieses Schlusses nicht gezweifelt werden kann.

Damit ist nicht gesagt, dass jede Polycythämie die oben betonte Ursache haben müsse, da doch die gleichen Veränderungen bei anderen Krankheitszuständen (CO-P-Vergiftung) beobachtet wurden, ja für einzelne Fälle die Möglichkeit einer Entstehung der Polycythämie durch primäre Erkrankung des erythroblastischen Antheiles des Knochenmarks betont wurde.

Ich werde später Gelegenheit finden, diese Frage eingehend zu discutiren und will jetzt zur Mittheilung meiner einschlägigen Krankenbeobachtungen übergehen. Bevor ich dies jedoch thue, sei es gestattet, noch eine Reihe von Vorfragen bezüglich der klinischen Blutuntersuchung zu besprechen und zwar die Färbung, Hämoglobin- und Viscositätsbestimmung des Blutes.

Was die Färbung der Blutpräparate betrifft, so dürfte wohl die Jenner'sche bezw. May-Grünwald'sche am meisten Empfehlung verdienen. Zur Durchführung derselben bedarf es keiner besonderen Fixation, da die in Methylalkohol gelösten Farbstoffe die Fixation besorgen. Die Präparate werden, nachdem sie lufttrocken geworden sind, mit der Farblösung zusammengebracht, mit Wasser abgespült, getrocknet und sind bereits zur Untersuchung fertig; dabei kommen bei der Behandlung mit dieser Farblösung alle Einzelheiten fein differencirt zur Anschauung, sie ist panoptisch, sodass im Allgemeinen diese Färbung sich für den practischen Arzt am meisten empfehlen dürfte.

Handelt es sich um eine Untersuchung bezüglich des Verhaltens der einzelnen Leukocytenformen im Blute, dann dürfte es jedoch nicht angezeigt sein, sich auf die Resultate einer Färbung allein zu verlassen und für solche Untersuchungen wäre ausserdem die Färbung einzelner Präparate mit Triacid, jener von Ehrlich empfohlenen Lösung und mit Giemsalösung am meisten empfehlenswerth.

Was die Bestimmung des Hämoglobins betrifft, so wird in neuerer Zeit der Fleischl-Miescher'sche Apparat mit Recht als besonders exact empfohlen, daneben wird in einer grossen Zahl von Kliniken mit dem Apparate Sahli's gearbeitet.

Es ist mir ein Bedürfniss, an dieser Stelle ein irriges Urtheil, welches ich über den letztgenannten Apparat fällte, richtigstellen zu können. Ich hob seinerzeit (l. c.) — Türk's Angabe bestätigend —



hervor, dass beim Apparate Sahli's die Vergleichslösung viel zu licht erscheint, sodass normales Blut an meinem Apparate bis ca. 120 verdünnt werden musste, um der Vergleichslösung zu gleichen, und erwähnte ferner „das Auftreten dunkler Streifen und Flecken in der Farbstofflösung“ nach längerem unbenütztem Stehen des Instrumentes.

Sahli betonte mir gegenüber brieflich, dass er auf das Auftreten dieser Flecken seiner Zeit aufmerksam gemacht hätte und dieselben durch energisches Schütteln verhindert werden können. Uebrigens hat er bei den neuen Apparaten eine Glasperle in dem Röhrchen belassen, welche die gründliche Durchmischung der Flüssigkeit wesentlich erleichtert. Der etwas lichtere Farbenton der alten Standardlösung hindert, wie Sahli an gleicher Stelle mit Recht hervorhebt, die Gebrauchsfähigkeit des Apparates nicht und verlangt eben nur eine entsprechende Umrechnung.

Um jedoch auch hier möglichst dem Bedürfnisse des practischen Arztes entgegenzukommen, ist die Standardlösung in den neueren Apparaten etwas dunkler gewählt, sodass thatsächlich ziemlich exact normales Blut bis etwa 100 verdünnt werden muss, um den gleichen Farbenton zu geben.

Um ein eigenes Urtheil über die Gebrauchsfähigkeit des Apparates in seiner neuen Form zu gewinnen, habe ich eine Reihe von vergleichenden Bestimmungen bei demselben Blute mit Fleischl, Fleischl-Miescher und Sahli gemacht, deren Resultate die nachstehende Tabelle (S. 432—433) bringt.

Aus derselben ersehen wir, dass der Sahli'sche Apparat sowohl bei Verminderung als bei Vermehrung des Hämoglobingehaltes ein mit Fleischl-Miescher ausgezeichnet übereinstimmendes Resultat ergiebt, ja es muss unter solchen Umständen die Frage aufgeworfen werden, ob nicht die Bestimmung nach Sahli für den Practiker jener mit dem Fleischl-Miescher'schen Apparate vorzuziehen ist.

Ich habe bezüglich des Fleischl-Miescher'schen Apparates bereits in jener oben citirten Arbeit hervorgehoben, dass die Farbe des Keils mit der Blutlösung nicht vollkommen übereinstimmt. Es machte sich dieser Mangel bei den Anämien weniger geltend; dagegen ist bei Vermehrung des Hämoglobingehaltes die Farbendifferenz sehr auffallend — die Blutlösung zeigt einen entschiedenen Stich ins Bläuliche gegenüber dem Farbenkeil —, sodass man oft nur der Helligkeit nach die Einstellung vornehmen kann. Dabei reicht bei hochgradigen Polycythämien der Keil bei Verdünnung 1 : 200 häufig nicht aus, wenigstens nicht für die grössere Kammer, sodass man in solchen Fällen auf die Ablesungen mit der kleineren Kammer angewiesen ist.

Ein fernerer Nachtheil des Fleischl-Miescher'schen Apparates ist die bei demselben nöthige Verwendung künstlichen Lichtes, wodurch die Untersuchung erschwert ist, sodass es fraglich erscheint, ob dieses Instrument trotz seiner allerdings wesentlichen Vortheile — der exacten Dosirung der zur Bestimmung benutzten Blutmenge und der Möglichkeit von Doppelbestimmungen — zur allgemeinen Verwendung empfohlen werden kann. Diese Frage ist um so berechtigter, als ein Vergleich der



No.	Name und Alter.	Krankheit.	Zeit der Untersuchung.	Blutdruck.	Viscosität bei 20° C. nach Hess.	Viscosität bei 20° C. nach Determann.
1.	Herr W., 49 J.	Arteriosclerosis universalis. (Polycythaemia hypertr.)	26. 5. 1906	200 syst. / 150 diast.	—	—
2.	Herr H., 60 J.	Desgl.	1. 6. 1906	170 syst. / 110 diast.	—	—
3.	Herr M., 48 J.	Desgl.	21. 9. 1906	195 syst. / 130 diast.	—	—
			17. 12. 1907	165 syst. / 110-130 diast.	8,6	—
4.	Herr K., 64 J.	Desgl. Gicht.	28. 4. 1906	200 syst. / 130 diast.	—	—
			18. 5. 1906	150 syst. / 100 diast.	—	—
5.	Herr B., 60 J.	Arteriosclerosis univ.	2. 10. 1906	250 syst. / 170-190 diast.	—	—
6.	Herr Ingen. D., 45 J.	Hämophilie. Anaemia gravis. Herzschwäche. Amyloidosis?	28. 12. 1906	—	—	—
			19. 2. 1907	—	—	—
			8. 9. 1907	115 syst. / 90 diast.	—	—
			24. 6. 1908	115 syst. / 80 diast.	—	—
7.	Frl. M., 28 J.	Chlorose.	1. 10. 1907	110 syst. / 90 diast.	—	—
8.	Frau T., 70 J.	Anaemia gravis; Achylia gastrica.	10. 12. 1907	105 syst. / 80 diast.	4,4	—
9.	Herr L., 66 J.	Anaemia gravis; Tumor lienis.	22. 3. 1907	160 syst. / 120 diast.	—	—
			9. 6. 1907	—	—	—
			11. 11. 1907	130 syst. / 90 diast.	4,0	—
10.	Frl. A., 23 J.	Asthma bronch. (Chlorosis).	23. 11. 1907	125 syst. / 100 diast.	—	—
11.	Herr W.	Ren. granulat.	2. 12. 1907	190 syst. / 140 diast.	4,4 (ohne Hirudin)	—
12.	Herr Fr., 53 J.	Polycythaemia vera.	siehe später.			
13.	Herr Th., 55 J.	Desgl.	siehe später.			

Haemoglobin nach			Bemerkungen.
Sahli.	Fleischl.	Fleischl-Miescher.	
135 pCt. = 15,7 g (= 112,5 pCt.)	—	15,46 g = 110,4 pCt.	
130 pCt. = 15,1 g	—	—	
—	—	14,22 g = 100,0 pCt.	
—	—	—	Alter Sahli'scher Apparat, bei welchem 120 = 100 pCt. = 14 g Hglb.
—	—	—	
125 pCt. = 14,5 g (= 104,1 pCt.)	110	—	
100 pCt. = 11,6 g (= 83,3 pCt.)	—	11,16 g = 80 pCt.	
—	—	2,16 g = 15,4 pCt.	
—	—	I = 10, II = 13 } = 2,36 g = 16,8 pCt.	Ausgesprochene Poikilocytose. Starke relative Vermehrung der eosinophilen Leukocyten!
40 pCt.	—	I = $24^1/_4$, II = 33 } 32 = 5,76 g = 41,1 pCt.	Im Harn sehr viel Eiweiss; starke Leberschwellung.
46 pCt.	—	—	
32 pCt. = 4,48 g	—	I = 21, II = 26 } 26 = 4,68 g = 33,4 pCt.	
46 pCt. = 6,44 g	—	I = (38—41), II = (30—31) } = 40,4 g = 38 pCt. Mittel = 39 = 50 pCt. = 7 g.	
—	—	I = (30,2) = 37,7, II = (40,2) } 40 = 7,2 g = 52 pCt.	
—	62 pCt. = 8,7 g	—	Erythrocyten = 4 Mill.? Leukocyten = 8000.
54 pCt. = 7,5 g	64 pCt. = 8,96 g	I = 33, II = 41 } 41 = 7,38 g = 52,7 pCt.	Erythrocyten = $2^1/_2$ Mill. Leukocyten = 6200.
83 pCt. = 11,6 g	—	I = ?, II = (54—58) } 70,7 = 12,6 g = 90 pCt.	
100 pCt. = 14,0 g	—	I = (74-81) 79,4, II = (60-67) 79,0 } 79 = 14,04 g = 100 pCt.	

mit dem Apparate Fleischl-Miescher's gemachten Bestimmungen mit jenen des Sahli'schen Instrumentes zeigt, dass letzteres bei exactem Arbeiten mit ersterem übereinstimmende Resultate ergiebt. Da die Bestimmung mit dem Apparate Sahli's bei jeder Lichtquelle durchgeführt werden kann, rasch und einfach durchführbar ist, so darf wohl für die Fälle klinischer Verwerthung mit Recht dem Apparate Sahli's der Vorzug zugesprochen werden.

Ich komme nun zur Besprechung zweier Apparate, welche im verflossenen Jahre zur Bestimmung der Viscosität des Blutes angegeben wurden und den für den practischen Arzt zu kostspieligen Hirsch-Beck'schen (9) Apparat ersetzen sollten.

Determann (10) hat auf dem Congresse für innere Medicin ein Viscosimeter beschrieben, welches ebenso einfach als zweckentsprechend erscheint. Eine capillare Röhre trägt an den beiden Enden Erweiterungen, welche je 0,1 ccm Blut fassen. In die eine Ampulle wird also das zu untersuchende Blut angesaugt und nun die Zeit gemessen, welche diese Menge Blut braucht, um aus der einen Erweiterung durch das capillare Mittelstück auszufliessen.

Da Capillare und Ampullen von einem Wassermantel umgeben sind, so ist die Temperatur, bei welcher die Viscositätsprüfung vorgenommen wird, exact bestimmt. Um die Gerinnung des Blutes zu verhindern, muss demselben etwas Hirudin zugesetzt werden. Der Apparat hat den kleinen Nachtheil, dass man doch etwas über 0,1 ccm Blut braucht, also schon einen ordentlichen Einstich in die Fingerkuppe oder in die Ohrläppchen machen muss und dass man andererseits, um die Gerinnung dieses Blutes zu hindern, etwas Hirudin zusetzen muss; doch ist wie bereits Determann hervorhebt und uns vielfache eigene Untersuchungen, deren ausführliche Publication durch mich und Herrn Dr. F. Bloch (Franzensbad) demnächst erfolgen wird, ergeben haben, diese Blutmenge spielend leicht aus dem Ohrläppchen bezw. der Fingerkuppe zu gewinnen und der Hirudinzusatz ändert, wie eine Reihe von Autoren zeigte und wir bestätigen können, in den geringen Spuren, welche nothwendig sind, um die Gerinnung einer so kleinen Blutmenge zu hindern, die Viscosität durchaus nicht, während andererseits die Möglichkeit gegeben ist, mehrere Bestimmungen auszuführen, ohne dass Gerinnung eintritt. Diesen Vortheil bietet insbesondere der Apparat Determann's, da man durch einfaches Umdrehen des Apparates um 180° die untere Ampulle, in welche das Blut (ähnlich wie bei Sanduhren) abgeflossen ist, nach aufwärts dreht und nun den Versuch von neuem beginnt, indem jetzt aus dieser wiederum das Blut in die nach unten gedrehte Erweiterung abfliesst.

Ein anderer Apparat, welcher etwas später zur Bestimmung der Viscosität angegeben wurde, stammt von Hess (11). Hier sind nebeneinander zwei Glasröhrchen mit capillarem Mittelstück angebracht; in der einen findet sich destillirtes Wasser, in der anderen das auf seine Viscosität zu prüfende Blut. Indem man nun auf die beiden Flüssigkeitssäulen durch Luftverdünnung einen gleichmässigen Zug ausübt, bestimmt man von Zeit zu Zeit, wie weit im Vergleiche zur Blutsäule die Wassersäule durch die Capillare vorgedrungen ist und hat so



direct die Viscosität des Blutes bezogen auf Wasser als Einheit gemessen.

Zur Bestimmung der Viscosität des Blutes mit diesem Apparate braucht man viel weniger Blut und gelingt es mitunter eine Bestimmung ohne Hirudin durchzuführen. Wiederholte Bestimmungen mit derselben Blutprobe sind meist nicht durchführbar, weil das Blut gewöhnlich inzwischen gerinnt.

Dabei muss man noch die Berechtigung eines weiteren, schon von Determann erhobenen Einwandes zugeben, dass nämlich die Temperatur des am Apparate von Hess angebrachten Thermometers durchaus nicht der Temperatur des Wassers sowie der des Blutes entsprechen muss.

Dr. Bloch und ich haben, da dieser Apparat sonst ausserordentlich schön arbeitet, den Versuch gemacht, die Mängel desselben zu beheben, indem wir in ähnlicher Weise wie beim Determann'schen Apparate, denselben mit einem Wassermantel umgaben und die Capillaren verlängerten.

Da es schliesslich aus Gründen der Nachcontrolle und Exactheit der Bestimmung wünschenswerth erscheint, den Grad der Luftverdünnung, bei welchem die Ansaugung erfolgt, zu beachten und genau festzustellen, haben wir an entsprechender Stelle ein Manometer eingeschaltet, wobei gleichzeitig die Möglichkeit geboten war, den Apparat so zu gestalten, dass er bequem gereinigt werden kann[1]).

Es unterscheiden sich nun die Apparate nur dadurch, dass beim Hirsch-Beck'schen Apparat das Blut unter einem gewissen bestimmten Drucke durch die Capillare getrieben wird, beim Determann'schen Apparat die treibende Kraft die Schwerkraft ist, während bei unserem Apparate Ansaugung durch Luftverdünnung die bewegende Kraft für Blut und Wasser gleichzeitig darstellt.

Nach diesen Auseinandersetzungen möchte ich nun etwas eingehender zwei mit Polycythämie und chronischer Cyanose einhergehende Krankheitsfälle beschreiben, welche ich im verflossenen Jahre zu beobachten Gelegenheit hatte.

I.

Herr F., 53 Jahre alt, seit einigen Monaten an auffallender Schlafsucht leidend. Fettleibigkeit. Auffallende Röthe (Cyanose) des Gesichts; innere Organe normal. In 1 cmm Blutes fast 10 Millionen rothe Blutzellen, Hämoglobin 18,15 g. Darreichung von Thyreoidintabletten. Genesung.

Am 6. 11. des Jahres 1906 wurde Herr J. F., ein damals 53jähriger Mann von seinen Angehörigen in meine Ordination gebracht mit der Angabe, dass derselbe seit einigen Monaten weder seinem Berufe nachgehen könne, noch auch im Stande wäre, irgend welchen gesellschaftlichen Verkehr zu pflegen, da er an einer immerwährenden Schlafsucht leide und mitten im Sprechen, auch im Stehen einschlafe; sonst fühle er sich ganz wohl.

Der mittelgrosse eher kleine Kranke machte beim blossen Anblick einen höchst auffallenden tragikomischen Eindruck. Der an und für sich abnorm grosse Schädel

1) Siehe unsere demnächst in der „Medicinischen Klinik" erscheinende Arbeit.



war — besonders hervorstechend an den Ohren — tiefblauroth gefärbt; in dem dicken Gesichte blinzelten die kleinen Augen schläfrig hervor. Der Schädelumfang betrug 63 cm, der Hals war kurz gedrungen, ein typischer Blähhals, ohne dass man irgend etwas von einer Struma nachweisen konnte. Der Thorax breit, die Hautvenen in der Schulterhöhe und an der Vorderfläche der Brust vermehrt gefüllt sichtbar. Die Athmung überall schön vesiculär zu hören. Die Herzdämpfung vollkommen normal gross, der Puls beschleunigt, die Herztöne vollkommen begrenzt. Der Blutdruck $\frac{130 \text{ systol.}}{90-100 \text{ diast.}}$ Haut des Rumpfes keine Cyanose zeigend; der Unterleib gespannt, enthielt keine freie Flüssigkeit; Leber und Milz nicht zu tasten. Harn dunkel, enthält eine Spur Eiweiss, keinen Zucker. Körpergewicht 103 kg.

Die auffallendsten Erscheinungen waren also die Schlafsucht und hochgradige Cyanose des oberen Theiles des Körpers, hauptsächlich des Gesichts.

Die Schlafsucht wurde auf eine Kohlensäureüberladung des Hirnblutes zurückgeführt und die ganzen Erscheinungen als Folgen einer Stauung im Gebiete der Vena cava superior aufgefasst. Die Ursache hierfür konnte nur im Brustkorbe gesucht werden, ohne dass die Untersuchung weitere diesbezügliche Anhaltspunkte gewährte (siehe später).

Von diesem Gesichtspunkte aus geleitet, wurde eine entsprechende Diät mit möglichster Einschränkung der Fette und Kohlenhydrate angeordnet und gleichzeitig Jodnatrium in wässriger Lösung gegeben.

Einen Monat später, am 3. 12. stellte sich der Kranke neuerdings vor; der Zustand schien etwas, aber in sehr geringem Grade gebessert. Herr F. gab an, eher eine Verminderung seiner Schlafsucht zu empfinden, dagegen habe er — offenbar in Folge des Jods — Thränenträufeln und die Augenlider seien ständig geschwollen.

Objectiv war das Körpergewicht auf 101,3 kg gesunken, sonst waren die Erscheinungen ziemlich unverändert.

Die Hämoglobinbestimmung nach Fleischl-Miescher ergab 18,34 pCt. und die Zahl der rothen Blutzellen im Cubikmillimeter betrug 9,8 Millionen, die der Leukocyten 5500.

Da also der Erfolg für eine vierwöchentliche Behandlung gering war, das Jod andererseits auffallende Beschwerden verursachte, wurden nun zur Entfettung Schilddrüsentabletten der Firma Burroughs, Wellcome & Co. versucht und zwar anfangs 1, später 2 Tabletten zu 0,1 g pro Tag. Dabei hatte der Kranke den Auftrag, sich alle 8 Tage vorzustellen, um die Kur sofort unterbrechen zu können, falls das Medicament nicht vertragen würde.

Am 11. 12., also bereits eine Woche nach Beginn dieser Behandlung kam der Kranke mit der Angabe, sich wesentlich wohler zu fühlen und weniger schlafsüchtig zu sein. Er zeigte ein besseres Aussehen, die Cyanose war fast ganz geschwunden, das Körpergewicht betrug jetzt 98 kg, war also in 7 Tagen um 3,3 kg zurückgegangen. Der Halsumfang betrug jetzt 48 cm, also um 2 cm weniger. Der Harn enthielt noch immer eine Spur Eiweiss; im Blute (Triacid-Färbung) 31 pCt. Lymphocyten, 6 pCt. eosinophile, 63 pCt. neutrophile polynukleäre Leukocyten.

Am 26. 12. Schlafsucht fast vollkommen geschwunden, der Kranke fühlt sich sehr wohl.

Objectiv: Aussehen vollkommen normal, auch im Liegen keine Cyanose; die Venen auf der vorderen Brustseite kaum mehr zu sehen, das Gewicht 96,3 kg, Halsumfang $47\frac{1}{2}$ cm; Athmung vollkommen vesiculär, Herztöne rein begrenzt, Puls 92, Blutdruck palpatorisch $\frac{95}{75}$, oscillatorisch $\frac{105}{70}$, im Harne eine Spur Eiweiss, kein Zucker.

9. 1. Gewicht 95 kg, Halsumfang $46\frac{3}{4}$ cm. Im Harne kein Eiweiss. Die Blut-



untersuchung ergiebt rothe Blutzellen 8,2 Millionen, weisse Blutzellen 5500, mikroskopisch normal. Hämoglobingehalt nach Fleischl 122 = 17,1 g, nach Fleischl-Miescher 17,97 g.

Therapeutisch wurde die Diät unverändert weiter behalten, dagegen mit Thyreoidintabletten auf eine täglich zurückgegangen.

6. 2. Aussehen vollkommen normal, Gewicht 92,7 kg. Halsweite 46 cm. Im Harne kein Eiweiss, kein Zucker. Rothe Blutzellen 8,5 Millionen, weisse 5000 im Cubikmillimeter. Hämoglobin nur nach Fleischl bestimmt, 15,1 g?

25. 4. Befinden andauernd sehr gut, schläft gut, vielleicht etwas schläfriger. Objectiv: Gewicht 92,1 kg. Halsweite 47 cm, Athmung und Herzbefund normal. Im Harne kein Eiweiss, kein Zucker. Die Blutuntersuchung ergab $8\frac{1}{2}$ Millionen rothe Blutzellen, 8200 weisse (nach der Mittagmahlzeit) in 1 cmm; Hämoglobin nach Fleischl 117 = 16,38 g. Nach längerem Liegen auf dem Untersuchungsbette wird der Schädel bezw. der hintere Theil der Ohrläppchen doch cyanotisch. Thyreoidintabletten ganz ausgesetzt.

Da der Kranke schon etwas freiere Diät genommen hat, wird strenge Beachtung der Diät angeordnet.

27. 11. Herr F., der sich vollkommen gesund fühlt, kommt nur über meinen Wunsch zur Untersuchung. Er zeigt ein vollkommen normales Aussehen, doch tritt im Liegen noch deutliche cyanotische Färbung des hinteren Randes beider Ohrmuscheln ein. Die Halsweite 47 cm, keine Struma. Die Athmung sehr schön vesiculär, die Herzdämpfung der Percussion nach normal gross. Auch die Röntgenaufnahme lässt nichts sicher pathologisches erkennen. Die Herztöne vollkommen begrenzt. Der Puls 76, regelmässig, weich; der Blutdruck wie die graphische Aufnahme (Fig. 1) zeigte $\frac{115}{80}$, also normale Verhältnisse darbietend (O = Oberarm, V = Vorderarm, Manschette).

Die Sphygmobolometrie zeigte, dass Veränderungen der grossen Gefässe ebenfalls ausgeschlossen werden können.

Im Unterleib weder Milz- noch Leberschwellung nachweisbar; Harn licht, enthält weder Eiweiss noch Zucker. Die Blutuntersuchung ergab Hämoglobin nach Sahli 16,5 = 118 pCt. Hämoglobin, nach Fleischl-Miescher 125,1 pCt. = 17,52 g Hämoglobin.

Blut nach Jenner gefärbt — (574 Leukocyten gezählt) — ergiebt: 26 pCt. Lymphocyten, 70 pCt. neutrophile und 3 pCt. eosinophile polynukleäre Leukocyten, ausserdem 2 basophile polynukleäre Leukocyten gezählt.

13. 1. 1908. Gewicht 92,9 kg. Innere Organe



Fig. 1.

Sphygmobolometrie. (Auf $\frac{1}{2}$ verkleinert.)

Herr Fr., 27. 11. 1907. O = 14 cm, V = 12 cm.



normal; im Harn kein Eiweiss, kein Zucker, Hämoglobin nach Sahli 110 pCt. = 15,4 g; Viscosität nach Hess: mit und ohne Hirudin = 6,8 (Temperatur 19° C.). Nach Determann: (Hirudinblut — Temperatur 20,5°) = 8,54.

Mikroskopische Blutuntersuchung:

		Jenner:	Giemsa:	Triacidfärbung
Lymphocyten		30 pCt.	29,9 pCt.	27 pCt.
polynukleäre	eosinophile	4 „	3 „	2 „
	neutrophile	66 „	67,1 „	70 „

Im Giemsa-Präparate ein basophiler polynukleärer Leukocyt.

(S. Uebersichtstabelle S. 439.)

Ueberblicken wir die vorliegende Krankheitsgeschichte, so ist wohl kein Zweifel, dass wir es mit der ausgesprochensten Polycythämie zu thun haben.

Die Geisböck'sche Form liegt nach den Blutdruckverhältnissen nicht vor, andererseits fehlt aber auch der Milztumor und ist die Verdauung stets vorzüglich gewesen, sodass jede Stauung im Pfortaderkreislauf ausgeschlossen ist.

Die schwere Cyanose des Gesichts, die Ausdehnung der Venen an der oberen Brustapertur bezw. in Schulterhöhe und die starke Schlafsucht deuten auf eine Störung der Circulation im Gebiete der oberen Hohlvene mit CO_2-Ueberladung des Blutes. Eine Veränderung der Lungen, welche diese Störung erklären konnte, war mit Sicherheit auszuschliessen und konnte nur an eine Veränderung im Circulationssysteme selbst gedacht werden. Am nächsten lag die Annahme einer enormen Fettansammlung im Mediastinum; auch an eine substernale Struma musste gedacht werden. Bezüglich des Einwandes, dass bei Störung des Rückflusses des Blutes im Gebiete der Vena cava superior Oedeme im gestauten Gefässgebiete beobachtet werden müssten, könnte man darauf hinweisen, dass Stauung in diesem Gefässgebiete nicht so rasch zum Oedeme führen müsse, weil die reichlicher austretende Lymphe dank der Schwere vermehrt abströme.

Von diesem Gesichtspunkte aus wurde die Therapie geleitet und der Erfolg scheint für die Richtigkeit des entwickelten Gedankenganges zu sprechen; mit zunehmender Abmagerung schwand die Cyanose und ging gleichzeitig die Polycythämie bezw. die Hämoglobinvermehrung zurück.

II.

Herr T., 55 Jahre alt, zeigt Polycythämie mit Cyanose und Milztumor, keine Blutdrucksteigerung; $7\frac{1}{2}$ Millionen rothe, Anfangs 20000, später 12000 weisse Blutzellen im Cubikmillimeter Blut. Hämoglobin ca. 19,0 g. Gestörte Fettresorption im Darme?

Am 5. Juli des Jahres 1907 consultirte mich der 55jährige Herr T. mit der Angabe, dass er bis zum Jahre 1906 vollkommen gesund gewesen sei. Im Februar 1906 hätte er eine linksseitige Rippenfellentzündung durchgemacht, bei der er allerdings, wie er angab, sehr wenig fieberte und nur häufigen Schmerz in der linken Seite, entsprechend dem Rippenbogen gefühlt hätte. Nach 14 Tagen wäre er ausgegangen, doch hätte sich der Schmerz wiederholt, er wäre wieder einige Tage gelegen. Nach



Uebersichtstabelle.

Zeit der Untersuchung.	Körpergewicht. kg	Puls.	Blutdruck.	Viscosität nach Hess.	Viscosität nach Determann.	Hämoglobin nach Sahli.	Hämoglobin nach Fleischl.	Hämoglobin nach Fleischl-Miescher.	Blutzählung.	Mikroskopisches Verhalten des Blutes.	Bemerkungen.
6. 11. 1906	103	104	130 / 90—100	—	—	—	—	—	—	—	
3. 12. 1906	101,3 (−1,7)	96	100—105 / 90	—	—	Ueber 140 pCt. (alter Apparat.) Ueber 116,6 pCt.	128 pCt. = 18 g	(131 pCt.) = 18,34 g	E. = 9,8 Mill. L. = 5500.	—	Berechnung d. Fleischl-Miescher: I (82-86) = 84 × 5/4 = 105 } 102 II (99-103) = 100 100 } 102 . . . 917 × 200 = 18,34 g Hämoglobin.
11. 12. 1906	98 (−3,3)	—	—	—	—	—	—	—	—	Triacidfärbung: 31 pCt. Lymphocyten 6 „ eosin. } polynukl. 63 „ neutr. } Leukocyt.	
26. 12. 1906	96,3 (−1,7)	92	95 / 75	—	—	—	—	—	—	—	
9. 1. 1907	95,0 (−1,3)	—	105 / 80	—	—	—	122 pCt. = 17,1 g	128,3 pCt. = 17,97 g	E. = 8,2 Mill. L. = 5500.	Normaler Befund.	I (81-83) = 82 × 5/4 = 102 } 99 II (95-97) = 96 96 } 99 . . . 890 × 202 = 17,97 g Hämoglobin.
6. 2. 1907	92,7 (−2,3)	100	graphisch: 110 / 80	—	—	—	108 (?) pCt. = 15,1 g	—	E. = 8,5 Mill. L. = 5000.	—	
25. 4. 1907	92,1 (−0,6)	84	do. 110 / 80	—	—	—	117 pCt. = 16,38 g	—	E. = 8,5 Mill. L. = 8200.	—	(Zählung wurde nach d. Mittagessen vorgenommen!)
27. 11. 1907	—	76	do. 115 / 80	—	—	118 pCt. = 16,52 g	—	125,1 pCt. = 17,52 g	—	Jennerfärbung: 26 pCt. Lymphocyten 3 „ eosin. } polynukl. 70 „ neutr. } Leukocyt. 2 basophile Leukocyten, keine Myelocyten.	I (75-82) = 79 × 5/4 = 99 } 97,5 II (94-99) = 96 96 } 97,5 . . . 876 × 200 = 17,52 g Hämoglobin.
13. 1. 1908	92,9 (+0,8)	—	—	6,8 (19° C.) (mit u. ohne Hirudin.)	8,54	110 pCt. = 15,4 g	—	—	—	Jenner-, Giemsa-, Triacidfärbg. ergaben: 27-30 pCt. Lymphocyten 2-4 „ eosin. } polyn. 66-70 „ neutr. } Leukoc. Im Giemsapräparate ein basophiler polynukleärer Leukocyt.	

neuerlichem Ausgehen trat wiederum dieser Schmerz links unten auf und nun wäre eine Empfindlichkeit in der linken Seite zurückgeblieben, die nur allmählich nachgelassen hätte. Während dieser Zeit sei eine auffallende Röthe des Gesichts eingetreten, die aber, da sich Herr T. nicht krank fühlte und seiner Beschäftigung nachging, nicht weiter beachtet wurde.

Im Januar und Februar des Jahres 1907 hätte er eine schwerere Halsentzündung durchgemacht, nach welcher zum ersten Mal Eiweiss im Harn constatirt wurde.

War er schon während der Rippenfellentzündung abgemagert, so sei seit der Halsentzündung diese Abmagerung ganz auffallend hervorgetreten.

Im Sommer des Jahres 1907 hätte er 3 Wochen in Karlsbad zugebracht ohne nennenswerthen Erfolg; es sei andauernd Eiweiss im Harne, dabei fühle er sich ausserordentlich schwach, schlafe schlecht, hätte keinerlei Bauchschmerzen aber immer dünnen Stuhl.

Die Untersuchung des Kranken am 5. 7. ergab: Starke Röthe des Gesichts (nicht eigentliche Cyanose, sondern wie dies von einer Reihe von Autoren hervorgehoben wurde, mehr Kirschröthe), Athmung vesiculär, nur links hinten unten etwas abgeschwächt. Herzdämpfung nicht wesentlich verändert, Herzaction regelmässig, Herztöne verstärkt, Puls 104, Blutdruck palpatorisch $\frac{150}{110}$. Im Unterleib keine freie Flüssigkeit, Leber ein wenig vergrössert, tastbar, Milz stark vergrössert, hart. Im Harn viel Eiweiss, kein Zucker; keine Acet-Essigsäure; Diazo-Reaction negativ; mikroskopisch viele stark granulirte und epitheliale Cylinder, keine rothen Blutzellen, keine Eiterzellen.

Die Untersuchung des Blutes ergiebt $7^1/_2$ Millionen rothe, über 20000 weisse Blutzellen im Cubikmillimeter. Hämoglobin nach Sahli 135 = 18,9, nach Fleischl 140 = 19,6.

Die Behandlung war eine rein diätetische.

13. 9. Der Kranke fühlt sich wohler, der objective Befund ziemlich unverändert.

22. 10. Befund unverändert, Puls 104, Blutdruck palpatorisch und graphisch $\frac{120}{90}$. Höhe der Leberdämpfung in der Mamillarlinie 19,3 cm; Längsdurchmesser der Milz 15,6 cm.

9. 11. Muss mit der Diät sehr vorsichtig sein, weil die geringste Schädlichkeit grosse Schmerzen im Rücken und in der Milzgegend herbeiführt, Hämoglobin nach Sahli 137—140 = 19,18—19,6, nach Fleischl-Miescher nicht gut zu bestimmen, weil das Blut einen Stich ins Bläuliche zeigt, gegenüber dem Farbenkeile.

Die Bestimmung mit der grossen Kammer ca. 112 ergebend, für welche Zahl die Berechnungsskala nicht angegeben ist. Die Bestimmung mit der kleinen Kammer ergiebt im Durchschnitt 96, woraus sich bei 200facher Verdünnung 21,57 g Hämoglobin berechnet; dabei zeigt das Blut auffallende Gerinnbarkeit; mikroskopisch: 18 pCt. Lymphozyten; 1 pCt. eosinophile, 80 pCt. neutrophile polynukleäre Leukocyten; 2 pCt. Mastzellen (Jennerfärbung). Während also im erst mitgetheilten Falle die relativen Verhältnisse der einzelnen Leukocytenformen im Blute ebenso wie in den Fällen Reckzeh's (12) normal erschienen, constatiren wir in diesem Falle in Uebereinstimmung mit Türk, Bence, Senator u. A. (13) eine relative Verminderung der Lymphocyten bei gleichzeitiger relativer Vermehrung der neutrophilen polynukleären Leukocyten. — Noch deutlicher tritt dieses Verhältniss in den folgenden Bestimmungen zu Tage.

8. 12. Gesicht noch immer diffus roth-violett gefärbt, der Körper dagegen eine blassrothe Hautfarbe zeigend, nur die Fingerspitzen und Hohlhände zeigen auf-



fallende Rothfärbung. Litten's Zwerchfellphänomen links undeutlich, rechts deutlich zu sehen. Athmung vesiculär, nur links rückwärts im Subscapularraum abgeschwächt gegenüber rechts und mitunter feines Knisterrasseln daselbst hörbar. Die Jugularvenen leicht dilatirt, zeigen stark pulsatorische Erschütterungen. Die Herzdämpfung ein wenig nach links vergrössert; die absolute Herzdämpfung zeigt eine horizontale Ausdehnung von 8,2 cm und eine solche von 10 cm in der Diagonale bei einem Brustumfang von 85 cm.

$M._l = 10,3$ cm, $M._r = 2,0$ cm, $L. = 14,4$ cm. Puls 92, Blutdruck $\frac{120}{90}$ (s. Fig. 2).

Es sei mir an dieser Stelle gestattet, auf die Blutdruckverhältnisse bei Polycythämie einzugehen. Dass bei derselben die theoretisch vermuthete Blutdrucksteigerung vermisst wird, fiel gleich den ersten Beobachtern auf; wohl wurde in einer Reihe von Fällen (Osler [l. c.], Rosengart [14], Bence [l. c., 1. Fall], Senator [l. c.]) eine Erhöhung des

Herr Th., 8. 12. 1907.
O = V = 12 cm.

Fig. 2.

60 m/m Druck — 70 m/m Druck — 80 m/m Druck — 90 m/m Druck — 100 m/m Druck — 120 m/m Druck

60 m/m Druck — 70 m/m Druck — 80 m/m Druck — 90 m/m Druck — 100 m/m Druck — 120 m/m Druck

Blutdruckes festgestellt, doch wurde von allen Beobachtern erkannt, dass die Blutdrucksteigerung zum Wesen der Erkrankung nicht gehöre, wie denn auch eine Reihe von Autoren eine solche bei ihren Kranken vermissten (Weintraud, Lommel, Glaessner [15].

So erscheint es erklärlich, dass Geisböck von diesen Fällen jene abtrennte, bei welchen als Folge allgemeiner Arteriosclerose hohe Blutdrucksteigerung vorhanden war, da man, wie auch ich (l. c.) betonte, in diesen Fällen einen Zusammenhang zwischen beiden Erscheinungen der Polycythämie und der Arteriosclerose nicht ganz von der Hand weisen kann; darüber noch später.

Im Unterleib deutliche Vergrösserung der Leber und Milz, erstere weich, ziemlich glattrandig, letztere hart. Die Höhe der Leberdämpfung in der Mamillarlinie 16,4 cm.

Die Milz reicht nach vorne bis in die Nabelhöhe, nach oben bis zur 8. Rippe, zeigt einen Längsdurchmesser von 18 cm und am Rippenbogen eine Breite von 15 cm. Zahl der Blutzellen 7 Millionen rothe, 12000 weisse im Cubikmillimeter.

Was die einzelnen Leukocytenformen betrifft, ergab Jennerfärbung:

15 pCt. Lymphocyten,
4 „ eosinophile } polynukleäre Leukocyten,
81 „ neutrophile }
ausserdem 1 basophilen polynukleären Leukocyten.

Ein ganz ähnliches Resultat ergaben die späteren Untersuchungen, so jene am 13. 2. 1908.

Fleischl = $18^3/_4$ g = 133,6 pCt. Hämoglobin, Sahli = 19,18 g = 137 pCt. Hämoglobin. Fleischl-Miescher grosse Kammer nicht gut ablesbar zwischen 101 und 108; kleine Kammer 83, 83, 88, 90, 90, Durchschnitt 86,8 = 19,32 g = 138 pCt. Hämoglobin. Bezüglich der Viscosität verweise ich auf die Tabelle (S. 444—445), aus welcher hervorgeht, in welch' hohem Grade dieselbe erhöht ist; wenn auch die Bestimmungen mit beiden benützten Apparaten (Hess und Determann) wesentlich differiren und die mit dem Determann'schen Apparate gewonnenen Werthe, welche sich zwischen 19,9—23,7 für η bewegen, hier ausser Acht gelassen werden, so zeigen die Bestimmungen mit dem Hess'schen Apparate noch immer Werthe, welche $2^1/_2$ mal so hoch sind als unter normalen Verhältnissen, da wir die Viscosität des normalen menschlichen Blutes als 5,4 ansehen können, während im vorliegenden Falle nach Hess η einen Werth von 12,4—14,0 repräsentirte. Welche Bedeutung der Viscosität aber für die Circulation zukommt, kann hier nicht eingehender auseinandergesetzt werden und sei diesbezüglich insbesondere auf die interessanten Auseinandersetzungen von Hess (16) einerseits, du Bois-Reymond, Brodie und Müller (17) andererseits hingewiesen.

Der Harn dunkelbraun, enthält viel Eiweiss, keinen Zucker. Mikroskopisch sehr viele granulirte Cylinder. Eiweiss nach Essbach $3^1/_2$ pM.

Sehr interessant gestaltete sich das Resultat der Stuhluntersuchung nach Probediät: Stuhl geformt, reagirt schwach alkalisch, enthält makroskopisch keine Bindegewebsfetzen. Mikroskopisch: Alles gut verdaut, nur auffallend viele, wie Fetttropfen aussehende Gebilde. Mit Essigsäure sehr viel Fettsäurekrystalle und Seifennadeln: mit Sudan und Marchi-Reagens ausserordentlich viele Fetttropfen.

28. 3. 1908. Hämoglobin nach Sahli: 122.

Viscosität nach		
Hess	Determann	Münzer-Bloch
12—12,4	25,0	11,5—11,64.

Ueberblicken wir die vorliegende Krankheitsgeschichte, so sehen wir ein typisches Beispiel jener von Vaquez-Osler geschilderten Form der Polycythämie mit Milztumor und Cyanose.

Merkwürdig ist, dass jenes von Bence (18) auf Grund eingehender Ueberlegungen und Beobachtungen empfohlene Verfahren der Sauerstoffbehandlung hier vollkommen versagte. Auch Rotky (19) fand nach O-Inhalation bei einem Kranken eine sehr starke Erniedrigung der Blutviscosität; doch hatte dieser Kranke gleichzeitig Jodsalz erhalten. — Wir haben unseren Kranken durch Tage hindurch grosse Mengen von Sauerstoff einathmen lassen, ohne einen Einfluss oder irgend welchen Erfolg auf die Viscosität zu beobachten (s. Tabelle S. 444—445). An dem Einflusse der O-Inhalationen ist nach den eingehenden Beobachtungen Bence's nicht zu zweifeln; warum dieser Einfluss im vorliegenden Falle ausblieb, muss offen gelassen werden, doch sei es gestattet, darauf hin-



zuweisen, dass auch Bence ähnliches beobachtete, wie sein Fall 2 (Deutsche med. Wochenschr., 1906) lehrt, wo nach Inhalation von 60 l Sauerstoff Hämoglobin und Viscosität unverändert scheinen.

Es sei mir übrigens gestattet, darauf aufmerksam zu machen, dass nach Löwy's (20) Angaben die hier gefundenen Aenderungen wahrscheinlich weniger auf Rechnung des Sauerstoffs als auf die der geänderten Athmungsmechanik zu setzen sind.

Sehr interessant und für die Diagnose vielleicht von Bedeutung erscheint das Ergebniss der Stuhluntersuchung; ob wir die häufigen nicht diarrhoischen Stuhlentleerungen und was bedeutungsvoller, das Vorhandensein von ausgesprochenem Fettstuhl, einfach als Resultat der Stauung ansehen können, oder ob nicht vielmehr hier eine für das Krankheitsbild bedeutsame Erscheinung vorliegt, müssen weitere Untersuchungen lehren. Bei Stauungen im Gebiete der Pfortader sind ja, wie wir insbesondere bei atrophischer Lebercirrhose sehen, häufige, meist diarrhoische Stuhlentleerungen Regel, doch konnte ich eine derartige Störung der Fettresorption in solchen Fällen bisher nicht nachweisen. Allerdings ist mein diesbezüglich verarbeitetes Material zu gering, um sichere Schlüsse zu gestatten. Es wird Gegenstand weiterer Untersuchungen sein müssen festzustellen, ob hier eine differentialdiagnostisch verwerthbare Erscheinung vorliegt oder nicht.

Und nun sei es gestattet, die Pathogenese und Bedeutung der Polycythämie, jenes Symptoms, welches das besondere Interesse der Aerzte erregte und die damit parallel gehende Steigerung des Hämoglobingehaltes und der Viscosität des Blutes zu besprechen.

Die letztgenannte Erscheinung beruht, wie wir nach den Untersuchungen aller Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigten (Ewald und Jacoby, Weber-Watson, Hirsch-Beck, Bence [l. c.], Determann [21], annehmen können, vorzüglich auf der Vermehrung der rothen Blutzellen in der Raumeinheit; Verminderung des Sauerstoffgehaltes bezw. Steigerung des Kohlensäuregehaltes des Blutes führt wohl zu entsprechenden Aenderungen der rothen Blutzellen und beeinflusst dementsprechend die Viscosität; ich verweise nur auf die entsprechenden Arbeiten und Angaben von Haro, Ewald (l. c.), Hamburger, v. Limbeck, Horacs v. Koranyi und Bence (22). Doch sind die auf diese Weise gesetzten Aenderungen zu gering, um die ausserordentlichen Viscositätswerthe, die wir bei der Polycythämie beobachten, zu erklären. Bence, der diesbezügliche Untersuchungen an defibrinirtem Schweineblute anstellte, findet „nach Sättigung durch Kohlensäure 6,9, 7,55, 6,57; gegenüber den entsprechenden Werthen von Sauerstoffsättigung, welche 5,62, 5,63, 5,4 betragen“. Rotky (l. c.) hat eine ähnliche Bestimmung an menschlichem mit Hirudin versetztem Blute angestellt; eine Portion des Blutes wurde mit CO_2, eine andere mit Sauerstoff gesättigt und zeigte η im 1. Falle einen Werth von 5,58; im 2. Falle einen solchen von 5,18, also eine deutliche aber doch mässige Steigerung der Viscosität des CO_2 gesättigten Blutes. Einen gleichen Versuch machten über meinen Wunsch A. Löwy und Fr. Müller (Berlin) — und danke ich beiden Herren an



Uebersichts-

Zeit d. Untersuchung.	Puls.	Blutdruck.	Viscosität nach Hess.	Viscosität nach Determann.	Viscosität bei 20° C. nach Hess.	Viscosität bei 20° C. nach Determann.	Hämoglobin nach Sahli.	Hämoglobin nach Fleischl.	Hämoglobin nach Fleischl-Miescher
5. 7. 1907	104	150/110	—	—	—	—	135 pCt. = 18,9 g	140 pCt. = 19,6 g	—
13. 9. 1907	96	145/105	—	—	—	—	—	—	—
22. 10. 1907	104	graphisch 120/90	—	—	—	—	130 pCt. = 18,2 g	—	—
9. 11. 1907	—	—	—	—	—	—	137-140 pCt. = 19,2-19,6 g	—	I nicht zu berechnen II 96 = 154 pCt. = 21,6 g
8. 12. 1907	92	graphisch 120/90	Vor / Nach O-Athmung 12 / 12 bei 21° C.	—	(12,3)	—	137 pCt. = (19,18 g)	133 pCt. = (18,75 g)	138 pCt. = 19,32 g
12. 12. 1907	—	—	12 (21° C.)	—	(12,3)	—	—	—	—
5. 1. 1908	—	—	Ohne / Mit Hirudin 11,4 / 11,3 21° C.	245″ (21,5° C.)	11,39	19,2-21,5	126	—	—
7. 1. 1908	—	—	11,8 / 14 21° C.	294″ 20° C.	14,1	22,6	128 ohne und mit Hirudinblut.	—	—
8. 1. 1908	—	—	11,4 / 13,2 20° C.	309″ 20° C.	13,2	23,7	128	—	—
14. 1. 1908	—	—	12,4 (20° C.)	258,8″ (20° C.)	12,4	19,8	136	—	—
13. 2. 1908	—	—	13,22 (20,8° C.)	280,3″ (20,8° C.)	13,5	21,9	124	—	—
28. 3. 1908	—	—	—	—	12,4	25,5	122	—	—

dieser Stelle herzlichst für ihre Freundlichkeit. — Das zur Verwendung genommene Blut war Nabelschnurblut; dasselbe wurde defibrinirt, nun durch eine Portion O_2, durch eine zweite CO_2 durchgeleitet — und in beiden die Viscosität mit dem Apparate Beck-Hirsch bei einer Temperatur von 37,9° C. bestimmt. Dieselbe betrug

bei O_2-Blut . . 4,1,

bei CO_2-Blut . . 4,6, also Zunahme = 0,5 oder 12,2 pCt.

Dass die Viscosität des Blutes an und für sich so gering ist, dürfte nicht auffallen, da wir ja bereits durch Burton-Opitz (23) wissen, dass die Viscosität des defibrinirten Blutes geringer ist als jene des normalen Blutes; im übrigen können wir in Uebereinstimmung mit allen anderen Autoren den viscositätssteigernden Einfluss der CO_2 bestätigen, anderer-

tabelle.

Zahl der Erythrocyten und Leukocyten.	Mikroskopisches Verhalten der Leukocyten bei Färbung nach Jenner, Triacid, Giemsa.	Bemerkungen.
E. = 7,5 Mill. L. = 20500.	—	Cyanose; Leber-Milzschwellung. Im Harn viel Eiweiss.
—	—	
—	—	Blut sehr dunkel.
—	Jenner: 18 pCt. Lymphocyten. 1 „ eosin. } polynukl. 80 „ neutr. } Leukocyten, 2 „ Mastzellen.	Blut zeigt auffallende Gerinnbarkeit. $H = 96 = 863 \times 200 \times {}^5/_4 = 21{,}57$ g Hämoglobin in 100.
—	Jenner: 15 pCt. Lymphocyten, 4 „ eosin. } polynukl. 81 „ neutr. } Leukocyten, einige basoph.-polynukl. Leuk.	Vor und nach der Inhalation von Sauerstoff war $\eta = 12$. Hämoglobin I 101—108 . . 105 II 83—90 . . 86,8
E. = 7 Mill. L. = 12200.	—	$\eta = 12$ nachdem in den letzten 3 Tagen 180 l Sauerstoff inhalirt hat.
—	—	Bestimmung am 5. 1. nach der Inhalation 50 l Sauerstoff.
—	—	Nach Inhalation von 180 l Sauerstoff am 5., 6. und 7.
—	—	1 Tag später!
—	—	Blut aus dem Ohrläppchen genommen.
—	Jenner pCt. / Triacid pCt. Lymphocyten . 14 6 / 12,2 eosin. } polyn. 1,3 / 1,7 neutr. } Leukoc. 83,6 / 85,6	Specifisches Gewicht des Blutes (Methode Hammerschlag): 1068.
—	—	η mit eigenem Apparate: 11,64.

seits aber sehen wir, dass die Viscosität des Blutes selbst nach maximaler CO_2-Sättigung auch nicht annähernd jene Höhe erreicht, welche das zellreiche, polycythämische Blut aufweist.

Wir müssen also für die Steigerung der Viscosität die Vermehrung der rothen Blutzellen verantwortlich machen. Wodurch kommt es nun zu dieser Polycythämie? Vielleicht giebt uns die Betrachtung jener Krankheitszustände, bei welchen überhaupt eine solche Vermehrung der rothen Blutzellen beobachtet wurde, einen Anhaltspunkt.

Trachten wir die in der Litteratur niedergelegten Beobachtungen zu sichten, so können wir folgende Formen von Polyglobulien unterscheiden.

1. Die Polycythämie mit chronischer Cyanose und Milztumor (Vaquez [2], Osler [1],

2. die Polycythämie mit Cyanose ohne Milztumor.

Hier haben wir einige Unterarten zu unterscheiden:

a) Congenitale Herzfehler (Pulmonalstenose) (Weil [24], Fromherz [24]), überhaupt

b) alle Zustände chronischer Dyspnoe (Naunyn [5], Pentzoldt und Toeniessen [6], Piotrowski-Limbeck [6a]), bezw. um unverbindlicher zu sprechen, die durch Affectionen im Gebiete des Brustkorbes herbeigeführten Störungen der Blutlüftung (eigene Beobachtung Fall 1, Fall 3 Weintraud? [l. c.]), wobei ich speciell auf das wirkliche, rareficirende Emphysem aufmerksam machen möchte.

3. Die Geisböck'sche Form der Polycythämie mit hoher Blutdrucksteigerung (Störung der Sauerstoffversorgung der Gewebe).

4. Polycythämie bei Aufenthalt in hoch gelegenen Orten (verminderter Sauerstoffdruck der Luft).

5. Polycythämien bei Vergiftungen: Phosphorvergiftung (Taussig [25], v. Jaksch [26], Silbermann [27], v. Limbeck [l. c.]); Kohlenoxydvergiftung (Münzer und Palma [28], v. Limbeck, v. Jaksch, Reinhold [29]); Nitrobenzolvergiftung (Bondi [30]) und Antifebrinvergiftung (Stengel, cit. nach Lommel [31]).

Ad 5. Von diesen verschiedenen Formen der Polycythämie haben die unter 5. angeführten, mit dem Symptomencomplexe der Polycythaemia vera nichts zu thun, eine Behauptung, welche im Folgenden eingehender begründet sei.

Bei der acuten Phosphorvergiftung hat zunächst Taussig aus der v. Jaksch'schen Klinik und v. Jaksch selbst, sowie Silbermann auf die vorübergehende starke Vermehrung der rothen Blutzellen aufmerksam gemacht; v. Limbeck bestätigte diese Angaben.

Doch ist diese Vermehrung nicht constant und im einzelnen Falle der Befund selbst sehr wechselnd. So finden wir z. B. in der Arbeit Taussig's im Falle VI notirt:

	12. 2.	5,1 Millionen rothe Blutzellen,	
	13. 2.	8,1 „ „ „	(starke Leibschmerzen).
	14. 2.	4,7 „ „ „	
Fall VII:	7. 3.	5,4 „ „ „	
	10. 3.	7,4 „ „ „	früh (erbricht früh, hat starke Leibschmerzen).
		4,2 „ „ „	abends.
und	11. 3.	4,6 „ „ „	abends.
	15. 3.	geheilt entlassen.	

In genetischer Hinsicht möchte ich diese Polycythämien nicht als wirkliche Vermehrung der rothen Blutzellen auffassen, sondern als relative Vermehrungen, bedingt durch Aenderung der Blutzusammensetzung.

Wir dürfen eben nicht vergessen, dass diese Kranken in den ersten Tagen der Vergiftung erbrechen; selbst wenn dies aber nicht der Fall ist, nehmen diese Kranken in den ersten Tagen keine Nahrung zu sich, bezw. erhalten keine Nahrung und werden ausserdem aus therapeutischen Rücksichten mit Abführmitteln behandelt. Für die Annahme einer nur relativen Vermehrung der Blutzellen sprechen ferner die oft innerhalb

eines Tages sich vollziehenden Schwankungen (Taussig, Fall VII), bei welchen auch trotz fortschreitender Intoxication, Rückgang einer kurz zuvor nachgewiesenen Vermehrung festgestellt wird.

Aber auch die bei experimenteller Phosphorvergiftung bei Thieren angestellten Untersuchungen sprechen gegen die Annahme einer wirklichen Polycythämie. Einerseits wissen wir, dass bei einer Reihe von Thieren acute Phosphorvergiftung zu einem direct sichtbaren Zerfall der rothen Blutzellen führt. Diese Thatsachen haben für das Huhn bereits Fränkel und Röhmann (32) festgestellt und Taussig hat in seiner kleinen Studie die Angaben dieser Autoren bestätigt, die Aenderung des mikroskopischen Blutbildes genau studirt und eingehend geschildert.

Bei meinen seinerzeitigen Untersuchungen über den Einfluss der Phosphorvergiftung auf den Stoffwechsel (33) habe ich diese Frage nur kurz gestreift und lege bei dem Interesse, welches diese Beobachtungen besitzen, Bilder von den bei Hühnern zu beobachtenden Blutbefunden nach Phosphorvergiftung vor. — Die Präparate wurden nach Aldehoff gefärbt und zeigt Tafel V Fig. a ein normales Blutbild, Fig. b die Veränderung des Blutes 36 Stunden nach der Vergiftung und Fig. c die Verhältnisse kurz vor dem ca. 48 Stunden nach der Vergiftung erfolgten Exitus.

Bei Thieren andererseits, bei welchen trotz Phosphorvergiftung der mikroskopisch sichtbare Blutzerfall fehlt, wie z. B. beim Kaninchen, bei denen aber auch das Erbrechen, die Diarrhoe, kurz die zur Eindickung des Blutes führenden klinischen Erscheinungen der menschlichen Phosphorvergiftung nicht vorhanden sind, vermisst man, wie dies Taussig zeigte, die beim Menschen beobachtete Vermehrung der rothen Blutzellen. Das sind wohl genügend triftige Gründe, welche für die Phosphorvergiftung die oben aufgestellte Behauptung gerechtfertigt erscheinen lassen.

Was die Kohlenoxydvergiftung betrifft, haben, wie bereits v. Limbeck hervorhebt, ich und Palma in zwei einschlägigen Beobachtungen, welche aus unserer Assistentenzeit an der v. Jaksch'schen Klinik stammen, eine mässige Vermehrung der rothen Blutzellen und der Leukocyten festgestellt. Wir fanden

1. bei einem 26 Jahre alten Manne, der eine Temperatur von 38 bis 39,4° C. aufwies und vollkommen benommen war, am 19. 12. 1892 5,7 Millionen rothe, 13000 weisse Blutzellen, und in einem

2. Falle bei einer 30 Jahre alten Frau, die eine Temperatur von 37,8° C. zeigte und ebenfalls stark soporös war, am 12.11.93 5,3 Millionen rothe, 10000 weisse Blutzellen. v. Limbeck (l. c. S. 234) hat in zwei Fällen von Leuchtgasvergiftung noch stärkere Vermehrung der rothen Blutzellen nachgewiesen (5,7 und 6,6 Millionen). v. Jaksch bringt in seinem Buche über Vergiftungen jene zwei von mir und Palma mit Rücksicht auf den Stoffwechsel mitgetheilten Beobachtungen und eine dritte, ein 23jähriges Weib betreffend, bei welchem 4,8 und 4,0 Millionen rothe Blutzellen bei einem Hämoglobingehalte von 9,8 bezw. 10,5 g (nach Fleischl) festgestellt wurden.

Wie man sieht, handelt es sich auch hier, wenn überhaupt doch nur um eine ganz geringe und, was wichtiger erscheint, vorübergehende Ver-



mehrung, zu deren Erklärung die gegebenen Verhältnisse, Hungerzustand etc. ausreichend sein dürften. Die Beobachtung von Reinhold (29) möchte ich hier ganz ausschliessen. In den von diesem Autor mitgetheilten Fällen handelt es sich um chronische Anämien, zu deren Erklärung chronische Kohlendunstvergiftung angenommen wird. Das Blutbild selbst ist höchst bemerkenswerth; zunächst fällt die ausserordentliche Vermehrung der Blutzellen bei stark vermindertem Hämoglobingehalt auf, dann überraschen die starken Schwankungen des Hämoglobins, da wir an einem Tage 62 pCt., am nächsten wieder 90 pCt. und am dritten wieder nur 76 pCt. Hämoglobin und parallel gehende enorme Schwankungen der rothen Blutzellen verzeichnet finden.

Ich möchte also diese höchst interessante Beobachtung als ätiologisch unsicher ausschliessen, eine Verwerthung dieser Beobachtung weiteren Studien überlassend.

Bei der Nitrobenzolvergiftung hat Bondi (30) aus der v. Jaksch-schen Klinik in einem Falle, welchen ich und Palma (l. c.) zu einer genauen Analyse der Harnausscheidung verwendeten, eine Vermehrung der rothen Blutzellen auf 6,3 Millionen festgestellt. Leider wurde die Zählung in diesem Falle nur einmal vorgenommen.

Ebenso hat Stengel, wie Lommel (31) angiebt, in einem Falle von Antifebrinvergiftung über 6 Millionen rothe Blutzellen constatirt.

Zur Erklärung der Polycythämien in diesen Fällen möchte ich ähnlich wie bei der Kohlenoxydvergiftung eine relative Vermehrung der rothen Blutzellen in der Volumeneinheit annehmen, will aber die Möglichkeit einer wirklichen Polycythämie bei länger dauernder Nitrobenzolvergiftung oder bei chronischer bezw. wiederholter Antifebrinvergiftung nicht in Abrede stellen.

Die eben besprochenen Formen der Polycythämie unterscheiden sich, wie man sieht, gewaltig von den unter 1—4 genannten Polycythämien. Bei letzteren liegt eine wirkliche Vermehrung der rothen Blutzellen in der Volumeinheit vor, die ausserordentlich hohe Grade erreichen kann, die chronischer Natur ist und deren Ursache wir in Uebereinstimmung mit einer Reihe von Autoren besonders Arcangeli (34) und Fromherz (24) in Störungen des Gasaustausches seitens des Blutes suchen, sei es um eine Störung der Blutlüftung in der Lunge oder in anderen grossen Gefässgebieten, sei es, um ungenügende Blutzufuhr zu den Geweben, sei es, um ungenügenden Sauerstoffdruck der umgebenden Luft.

Ad 1. Für die Vaquez-Osler'sche Form der Polycythämie hat eine Beobachtung Lommel's besondere Bedeutung, bei welcher die Autopsie „eine chronische Kreislaufstörung im Pfortadergebiete in Gestalt einer alten theilweisen Obliteration der Pfortader und ihrer Leberäste" erwies.

Eine ähnliche Ursache möchte ich auch für den von mir mitgetheilten Fall T. vermuten.

In einer Reihe anderer in diese Gruppe gehöriger Fälle ist bei der Autopsie immer nur der Milztumor festgestellt, ohne dass sonst Wesentliches über eventuelle Gefässveränderungen ausgesagt wäre.

Ad 2. Noch viel deutlicher und einleuchtender erscheint die oben für die Polycythaemia vera angegebene Ursache bei jenen unter 2. angeführten Formen von Polycythämie, bei denen wir 2 Unterarten auseinander hielten.

Bezüglich der Pulmonalstenose resp. der angeborenen Herzfehler liegen die alten Beobachtungen von Weil (24) und die neueren von Fromherz (24) vor. Schon Weil stellte bei seinen Beobachtungen die Veränderung des Knochenmarks und die Umwandlung in rothes Mark fest und den gleichen Befund finden wir bei Fromherz notirt.

Die der angeborenen Pulmonalstenose analoge Störung der Blutlüftung ist für Erwachsene in dem wahren substantiellen rareficirenden Emphysem gegeben, ja die hier gegebene Störung der Blutlüftung ist intensiver, als in jenen Fällen von congenitaler Pulmonalstenose, da hier neben der Verkleinerung der Blutfläche eine Verkleinerung auch der athmenden Fläche gegeben ist.

Es ist nun in höchstem Maasse merkwürdig, dass jene Krankheit, bei welcher wir von vornherein die hochgradigste Polycythämie erwarten sollten, so wenig als ätiologischer Factor derselben berücksichtigt wurde. Ich selbst erinnere mich aus der Zeit vor dem Bekanntwerden der Vaquez-Osler'schen Form an wirkliche Emphyseme mit hochgradigster Cyanose, Spuren Eiweiss im Harn, ohne natürlich an Polycythämie auch nur gedacht zu haben.

Dass aber die Bedeutung des wirklichen Emphysems für die Polycythämie bis in die jüngste Zeit unerkannt bleiben konnte, ist zu verwundern; und doch zeigen zwei Publicationen aus den letzten Jahren, die eine von Kikuchi (35) aus dem Jahre 1904, die andere von Glaessner (l. c.) aus dem Jahre 1906, dass dem so sei.

Kikuchi theilt aus der Klinik v. Jaksch die Beobachtung einer 47 Jahre alten Frau mit, die in den letzten Tagen ihres Lebens (6. 4. 1904), benommen und tief cyanotisch, auf die Klinik gebracht wurde. Die Blutzählung am 8. 4. und 9. 4. ergab eine mässige Polycythämie von 6,2 bezw. 5,7 Millionen rothen Blutzellen; am 9. 4. ging die Kranke zu Grunde. Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: „Emphysema pulmonum. Bronchitis catarrhalis chronica c. Bronchiectasia".

Anstatt nun für die vorhandene Polycythämie das Emphysem heranzuziehen, wird dieser ätiologische Zusammenhang direct abgelehnt und heisst es dort: „doch kann das Emphysem unmöglich die Polycythämie, die Plethora, vor allem nicht den Befund an kernhaltigen rothen Blutkörperchen erklären", und so wird zur Erklärung der vorhandenen Erscheinungen ein Zusammenhang zwischen den geringen bronchiectatischen Ausdehnungen und der Polycythämie vermuthet.

Aehnliches finden wir bei Glaessner. Hier handelt es sich um einen 44 Jahre alten Mann, welcher (8. 3. 1906) ebenfalls schon in sehr schlechtem Zustande auf die Abtheilung gebracht wurde, starke Cyanose, Oedem der Unterschenkel und Füsse darbot. Bezüglich des Lungenbefundes heisst es: „über den Lungen, deren Grenzen etwas tiefer stehen, allenthalben heller Percussionsschall, verschärftes Vesiculärathmen, verlängertes Exspirium und feine bronchitische Geräusche".



Die Blutuntersuchung, welche höchst exact und genau durchgeführt wurde, ergab hochgradige Polycythämie und das Vorhandensein von 10 bis $11\frac{1}{2}$ Millionen rothen Blutzellen im Cubikmillimeter.

Im Obductionsprotokoll heisst es bezüglich der Lungen: „während die linke Lunge nur substanzärmer und auffallend blutreich ist, lässt die rechte Lunge auf dem Durchschnitte reichliche brüchige Blutgerinnsel erkennen, die in den Aesten der Arteria pulmonalis stecken“ und bezüglich des Herzbefundes heisst es: „das Herz in toto vergrössert, der linke Ventrikel zeigt nur eine geringe Dickenzunahme seiner Wand, während der rechte Ventrikel deutlich dilatirt ist und eine bis $1\frac{1}{2}$ cm dicke Wand erkennen lässt. Ebenso ist der rechte Vorhof dilatirt und hypertrophisch. Klappen an allen Ostien zart.“

Die pathologisch-anatomische Diagnose lautete: „Hypertrophia cordis praec. ventr. dextri, Plethora, Degeneratio grisea funicul. posterior. med. spinalis, Infarctus pulm. dextri.“

Diese pathologisch-anatomische Diagnose ist unvollständig. Die Hypertrophie des rechten Ventrikels erscheint unbegründet und ist, wie aus dem Sectionsprotokolle hervorgeht (Substanzarmuth der linken Lunge), sicher durch wirkliches Emphysem hervorgerufen. Es ist interessant und besonders hervorzuheben, dass in beiden Fällen das Knochenmark roth war und sowohl bei Kikuchi als bei Glaessner die mikroskopische Untersuchung des Knochenmarkes das Vorhandensein reichlicher Normoblasten erkennen liess.

Ich betone dies, weil in der eingehenden Untersuchung von Schur und Löwy (36) über das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten, diese Autoren auch über drei Fälle von Knochenmarksuntersuchung bei Herzfehlern berichten und stets hyperämisches Fettmark fanden, wobei die rothe Farbe des Knochenmarkes auf Hyperämie zurückgeführt wird.

Zur Erklärung der Polycythämie seines Falles wendet sich Glaessner gegen die Annahme eines Circulationshindernisses, meint „Stauung und Plethora vera sind eben grundsätzlich verschiedene Processe“ und sieht, das für die Plethora vera Charakteristische in der Knochenmarksveränderung. Dass dem nicht so ist und dass bei sicheren Stauungen — ich verweise auf das Vorangehende — die gleiche Veränderung gefunden wird, macht diese Annahme hinfällig.

Ad 3. Was die Geisböck'sche Form betrifft, findet sich jene Auffassung, welche zur Erklärung der hier vorhandenen Blutvermehrung am besten fundirt erscheint, am Eingange vorliegender Arbeit; doch muss an dieser Stelle betont werden, dass für diese Form von Polycythämie auch eine andere Deutung möglich erscheint, da ja Hess (37) bereits darauf hinwies, dass bei starker Blutdrucksteigerung durch Mehraustritt von Flüssigkeit in die Lymphe das Blut vielleicht concentrirter erscheint.

Ein solcher Modus wäre hier um so eher möglich, als auch die Blutvermehrung selten so hohe Grade erreicht, wie in den Fällen von Polycythaemia vera.

Auch ist es mir unbekannt, ob in Fällen der Geisböck'schen Form bei eventuellen Autopsien das Knochenmark untersucht wurde, bezw. die Umwandlung desselben in rothes Mark festgestellt werden konnte.



Möchte ich also für diese Form der Polycythämie vorderhand die Möglichkeit einer andersartigen Erklärung ihrer Genese zugeben, so tritt für die 4. Form diese Anschauung wieder in ihre vollen Rechte. Es hat insbesondere Zuntz mit seinen Mitarbeitern sicher feststellen können, dass die Vermehrung des Blutes bei Aufenthalt in Höhenluft parallel geht mit einer Umwandlung des Knochenmarks in rothes Mark, wobei Franz Müller speciell vermehrte Entleerung junger rother Blutzellen in die Circulation nachwies.

Nachdem wir so diese Formen der Polycythaemia vera mehr weniger auf eine einheitliche Ursache zurückführen konnten, drängt sich jetzt nur die Frage auf, wieso es bei der Vaquez-Osler'schen Form der Polycythämie, aber auch bei den anderen zu jener Reizung des Knochenmarks kommt und ob eine derartige Umwandlung des Knochenmarkes in jugendliches rothes Mark immer bei der Polycythämie vorhanden ist.

Der Fall Soundby und Russell's sowie jener Breuer's (38) erledigen die letzte Frage dahin, dass Fälle von Polycythämie auch ohne Veränderung des Knochenmarks vorkommen können, da eine solche in diesen Fällen vermisst wurde. Ein solches Verhalten des Knochenmarks ist aber wohl als Ausnahme anzusehen und wollen wir von diesen Fällen, deren Erklärung noch aussteht, derzeit absehen[1]).

Wie kommt es nun zu dieser Reizung des Knochenmarks in den Fällen wahrer Polycythämie?

Hier ist vor allem auf die zunächst von Mohr (39), dann von Lommel (l. c.) festgestellte Thatsache einer Schädigung des Hämoglobins hinzuweisen. Diese beiden Autoren zeigten, dass bei Fällen von Polycythämie das Hämoglobin an der unteren Grenze seiner Werthigkeit bezüglich Sauerstoffaufnahme steht. Und wenn auch Senator in seinen Fällen nachweisen konnte, dass solche Kranke genügend Sauerstoff aufnehmen und Kohlensäure abgeben, so ist dies, wie schon Lommel betonte, kein Widerspruch, da ja das Blut des Polycythämikers ausserordentlich viel hämoglobinreicher ist. „Es handelt sich sozusagen um eine Qualitätsverschlechterung (des Hämoglobins A. d. A.), die so bedeutend war, dass die starke Steigerung der Quantität nur gerade eine Compensation herbeiführen konnte" (Lommel, 2. Mittheil. S. 90).

Es scheint also, dass bei Stauung in grösseren Gefässgebieten das Hämoglobin eine qualitative Verschlechterung erleidet, durch welche es minder befähigt erscheint zur Sauerstoffaufnahme und damit wäre auch das Vorkommen von Polycythämie in jenen Fällen verständlich gemacht, in welchen es sich um Stauung des Blutes in umschriebenen Gefässgebieten handelte.

Die weitere Frage ist nun die, ob eine derartige qualitative Verschlechterung des Hämoglobins auch primär eintreten kann, wie Lommel zur Erklärung der ohne nachweisbare Stauung verlaufenden Polycythämien annimmt. Die Entscheidung dieser Frage möchte ich offen lassen;

1) Sollte es sich in diesen Fällen vielleicht darum handeln, dass an Stelle des aus unbekannten Gründen versagenden Knochenmarks die Hämopoëse in jenen Organen wieder erwacht, welche in früher Embryonalzeit Blutbildner waren, wie Leber, Milz und Lymphdrüsen?



kritische Lectüre des bisher Mitgetheilten lässt an dem Vorkommen einer Polycythämie ohne jegliche Stauung, falls nicht die unter 3. und 4. (S. 446) angeführten ursächlichen Momente in Betracht kommen, begründete Zweifel wach werden und möchte ich meiner Meinung Ausdruck geben, dass wir bei genügender Aufmerksamkeit in diesen Fällen von Polycythämie eine sei es allgemeine, sei es umschriebene Stauung finden dürften.

Die Verschlechterung des Hämoglobins, welche ich in Uebereinstimmung mit Mohr und Lommel als Folge der ungenügenden Blutlüftung in einem grösseren Gefässgebiete annehmen möchte, könnte ebenso wie der verminderte Sauerstoffdruck im Höhenklima zu einer Reizung der blutbildenden Organe, vor allem des Knochenmarks führen.

Die Knochenmarksveränderung wäre als secundäre Erscheinung aufzufassen und besässe teleologisch gesprochen reparatorischen Zweck, durch reichliche Erzeugung rother Blutzellen soll die qualitative Verschlechterung des Hämoglobins ausgeglichen werden.

Die Annahme einer primären Knochenmarkserkrankung zur Erklärung der beobachteten Polycythämie, wie sie zunächst von Vaquez ausgesprochen wurde, dem sich Weber-Watson (40) anschloss, und wie sie sich angedeutet wiederum bei Türk findet, erscheint nicht genügend gestützt, womit nicht gesagt ist, dass nicht Beobachtungen primärer Knochenmarkserkrankungen mit secundärer Polyglobulie vorkommen können. Vorderhand aber besteht kein Grund zu einer solchen Annahme und weder die Vermehrung der Leukocyten, wie sie in einer Zahl dieser Fälle beobachtet wurde, noch die Veränderung an den rothen Blutzellen beweisen den primären Charakter der Knochenmarksaffection.

Literatur.

1) Osler, Chronic cyanosis with polycythaemia and enlarged spleen: a new clinical entity. The american journal of the medical sciences. August 1903.

2) Vaquez, Cyanose accompagnée d'hyperglobulie excessive et persistante. Semaine méd. 1892. p. 195. — Cyanose chronique avec polyglobulie et splenomegalie. Semaine méd. 1904. p. 239.

3) Geisböck, Die practische Bedeutung der Blutdruckmessung. Congress f. innere Med. 1904. — Die Bedeutung der Blutdruckmessung für die Praxis. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 85. 1905.

4) Münzer, Ueber Blutdruckmessung und ihre Bedeutung nebst Beiträgen zur functionellen Herzdiagnostik. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. Bd. IV. 1907. S. 134.

5) Naunyn, Ueber den Hämoglobingehalt des Blutes bei verschiedenen Krankheiten. Correspondenzbl. f. Schweizer Aerzte. Jahrg. II. 1872. S. 300.

6) Pentzoldt, Einiges über Blutkörperchenzählungen in Krankheiten nach Untersuchungen von Dr. Toenniessen. Berl. klin. Wochenschr. 1881. S. 457. — Toenniessen, Ueber Blutkörperchenzählung beim gesunden und kranken Menschen. Dissert. Erlangen. 1881.

6a) Piotrowski-(Limbeck), Zur Lehre von den Veränderungen des Blutes bei organischen Herzfehlern. Wiener klin. Wochenschr. 1896. No. 24.

7) Bert, Paul, La pression barométrique. Paris. 1878. — Viault, Sur l'augmentation considérable du nombre des globules rouges dans le sang chez les habitants des hauts plateaux de l'Amérique du Sud. Compt. rend. V. 1890.

8) Zuntz, Löwy, Müller und Caspari, Höhenklima und Organveränderungen. Deutsches Verlagshaus Bong u. Co. 1906.
9) Hirsch und Beck, Studien zur Lehre von der Viscosität (innere Reibung) des lebenden menschlichen Blutes. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 69. 1901. S. 503.
10) Determann, Ein einfaches, stets gebrauchsfertiges Blutviscosimeter nebst Bemerkungen zur Methodik der Viscositätsbestimmungen. 24. Congr. f. inn. Med. S. 533. — Klinische Untersuchungen der Viscosität des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 59. 1906.
11) Hess, W., Ein neuer Apparat zur Bestimmung der Viscosität des Blutes. Münch. med. Wochenschr. 1907. No. 32.
12) Reckzeh, Klinische und experimentelle Beiträge zur Kenntniss des Krankheitsbildes der Polycythaemia mit Milztumor und Cyanose. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 57. S. 214.
13) Türk, Beitrag zur Kenntniss des Symptomenbildes: Polycythämie mit Milztumor und Cyanose. Wiener klin. Wochenschr. 1904. No. 6 u. 7. — Bence, Drei Fälle von Polyglobulie mit Milztumor. Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 36 und 37. — Senator, Ueber Erythrocytosis (Polycythaemia rubra) megalosplenica. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. H. 5 u. 6.
14) Rosengart, Milztumor und Hyperglobulie. Grenzgebiete d. Med. u. Chir. 1903. S. 495.
15) Weintraud, Polyglobulie und Milztumor. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 55. — Lommel, Ueber Polycythämie mit Milztumor. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 87 u. 92. — Glaessner, Beitrag zur Pathologie der Polycythaemia rubra. Wiener klin. Wochenschr. Jahrg. XIX. 1906. No. 49.
16) Hess, Zum Thema: Viscosität des Blutes und Herzarbeit. Vierteljahrsschr. d. Naturf.-Gesellsch. in Zürich. Bd. 51. 1906.
17) R. du Bois-Reymond, T. G. Brodie, Franz Müller, Der Einfluss der Viscosität auf die Blutströmung und das Poiseuille'sche Gesetz. Du Bois' Archiv. Physiol. Abthlg. Suppl. 1907.
18) Bence, Klinische Untersuchungen über die Viscosität des Blutes. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 58. H. 3 u. 4.
19) Rotky, Beiträge zur Viscosität des menschlichen Blutes. Zeitschr. f. Heilkunde. XXVIII. 1907. H. 2.
20) Löwy, Ueber die Wirkung des Sauerstoffs auf die osmotische Spannung des Blutes. Berl. klin. Wochenschr. 1903. H. 2.
21) Ewald, Ueber die Transpiration des Blutes. Archiv f. (Anat. u.) Physiol. 1877. S. 208. — Jacoby, Deutsche med. Wochenschr. 1901. Vereinsbeil. S. 63. — Weber-Watson, Folia haematolog. Bd. I. 1904.
22) Haro, Cit. nach Bence. Compt. rend. 1876. — Hamburger, Osmotischer Druck und Ionenlehre. Wiesbaden. 1902; ausserdem Zeitschr. f. Biolog. Bd. 28; du Bois' Archiv 1892 u. 1893. — v. Limbeck, Ueber den Einfluss des respiratorischen Gaswechsels auf die rothen Blutkörperchen. Arch. f. exper. Pharm. u. Path. Bd. 35. S. 309. — Pathologie des Blutes. 2. Aufl. 1896. Jena (Verlag Fischer). — J. Kovacs, Experimentelle Beiträge über die Wirkung von Sauerstoffinhalationen. Berlin. klin. Wochenschr. 1902. No. 16. — A. v. Korányi, Physiologische und klinische Untersuchungen über den osmotischen Druck thierischer Flüssigkeiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33. 1897. S. 1.
23) R. Burton-Opitz, a) Ueber die Veränderung der Viscosität des Blutes unter dem Einfluss verschiedener Ernährung und experimenteller Eingriffe. Pflüger's Archiv. Bd. 82. 1900. S. 447. — b) Vergleich der Viscosität des normalen Blutes mit der des Oxalatblutes, des defibrinirten Blutes und des Blutserums bei verschiedener Temperatur. Ebendas. Bd. 82. 1900. S. 464.



24) Weil, Note sur les organes hématopoiétiques et hématopoièse dans la cyanose congénitale. Compt. rend. de la soc. de biologie. 1901. — Fromherz, Zur Bedeutung der Hyperglobulie bei congenitalen Herzkrankheiten. München. med. Wochenschr. 1903. 50 Jahrg. S. 1718.
25) Taussig, Ueber Blutbefunde bei acuter Phosphorvergiftung. Arch. f. exp. Path. u. Pharm. Bd. 30. S. 161.
26) v. Jaksch, Beitrag zur Kenntniss der acuten Phosphorvergiftung des Menschen. Deutsche med. Wochenschr. XIX. 1893. S. 10. — Vergiftungen. In Nothnagel's Spec. Path. u. Ther. 1897. Bd. I.
27) Silbermann, Prager med. Wochenschr. 1907.
28) Münzer und Palma, Ueber den Stoffwechsel des Menschen bei Kohlendunst- und Nitrobenzolvergiftung. Zeitschr. f. Heilk. Bd. 5. 1894.
29) Reinhold, Ueber schwere Anämie mit Hyperglobulie als Folgezustand chronischer Kohlenoxydvergiftung. Münch. med. Wochenschr. No. 17. 1904. S. 739.
30) Bondi, Ein casuistischer Beitrag zur Lehre von der Nitrobenzolvergiftung. Prager med. Wochenschr. XIX. 1894. S. 129.
31) Stengel, cit. nach Lommel. Journal of Americ. med. Assoc. 1905.
32) Fränkel und Röhmann, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. IV. S. 439.
33) Münzer, Der Stoffwechsel des Menschen bei acuter Phosphorgiftung. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 52. 1893. S. 244.
34) Arcangeli, L'iperglobulia nelle malattie cardio-pulmonari. Policlinico. V. 1898; VI. 1899.
35) Kikuchi, Ein Fall von Polycythämie. Prager med. Wochenschr. Bd. 29. 1904. No. 38.
36) Schur und Löwy, Ueber das Verhalten des Knochenmarkes in Krankheiten. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 40. 1900. H. 5 u. 6.
37) Hess, Ueber die Beeinflussung des Flüssigkeitsaustausches zwischen Blut und Geweben durch Schwankungen des Blutdrucks. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 79. 1904.
38) Saundby und Russell, An unexplained condition of chronic cyanosis. With the report of a case. Lancet. Bd. I. 1902. 515. — Breuer, Wiener Gesellsch. f. inn. Med. 1903. 8. Decemb.
39) Mohr, Ueber die Blutcirculation anämischer Individuen. Verhandl. des Congr. f. inn. Med. 1905.
40) Weber und Watson, Chronic polycythaemia with enlarged spleen (Vaquez disease). International clinics. Vol. IV.



XXXV.

Aus der medicinischen Klinik zu Halle a. S.

Ueber das Auftreten des gelösten Eiweisses in den Fäces Erwachsener und sein Nachweis mittelst der Biuretreaction.

Von

Dr. **Iwaho Tsuchiya** in Tokio (Japan).

Die meisten älteren Untersuchungen, welche sich damit beschäftigten, durch den Nachweis von Producten der Eiweissverdauung die zu schnelle Entleerung des Darminhaltes oder die Resorptionsstörung des Nahrungseiweisses im Darme festzustellen, waren sowohl in den ihnen zu Grunde liegenden Ueberlegungen als auch in ihren Methoden unvollkommen. Wie schon vor mehreren Jahren von Ury[1]), Albu und Calvo[2]) nachgewiesen wurde, besitzen alle früheren Methoden, bei denen nicht auf die Entfernung der stets vorhandenen Nucleoproteide und des Hydrobilirubins aus den Fäces geachtet wurde, wegen des Mangels an Genauigkeit und Fehlerlosigkeit keine Beweiskraft.

Die mit Berücksichtigung dieser Fehlerquellen von Ury, Simon[3]), Albu und Calvo angegebenen Methoden können daher allein zum zuverlässigen Nachweis gelöster Eiweisskörper in den Fäces dienen. Neuerdings hat Schlössmann[4]) unter Leitung von Prof. Ad. Schmidt sich noch einmal eingehend mit der Frage beschäftigt. Er sagt, dass „den Methoden obiger Forscher allerdings auch, wie bei der Schwierigkeit des Gegenstandes verständlich ist, gewisse Nachtheile anhaften, welche sie für die Praxis mehr oder weniger ungeeignet erscheinen lassen. Besonders dürfte das Verfahren nach Albu und Calvo für kleinere Eiweissmengen ganz ungeeignet sein.“

Er hat deshalb versucht, an einem grösseren Material pathologischer und normaler Fälle den Werth der Simon'schen und Ury'schen Methoden nachzuprüfen und erhielt fast bei der Hälfte der Fälle ganz verschiedene Resultate. Die Fehlerquellen zu studieren, hat er weiter gearbeitet und gefunden, dass sie beiden Methoden anhaften. Er konnte jedoch bei der Ury'schen Methode die Fehlerquelle durch sorgfältige Verwendung von

1) Ury, Archiv f. Verdauungskr. Bd. IX. 1903.
2) Albu und Calvo, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. H. 1 u. 2. 1904.
3) Simon, Archiv f. Verdauungskr. Bd. X. 1904.
4) Schlössmann, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 60. H. 3 u. 4. 1906.



Kieselguhr soweit reduciren, dass sie für gewöhnliche Untersuchungen ausser Betracht kommen konnte. Seine Modification der Ury'schen Methode ist folgende:

Die Fäces (Tagesmenge) werden unter langsamem Zusetzen von Wasser gut verrieben und weiterhin mit Wasser bis zu ziemlich dünnflüssiger Consistenz (ca. 500 ccm Vol.) verdünnt. Einige Stunden stehen lassen. Filtriren durch doppelte Faltenfilter. Trübes Filtrat zur Klärung durch ein mit wenig Kieselguhr beschicktes Filter filtrirt. Filtrat ist klar. Durch sehr vorsichtigen Zusatz von 30proc. Essigsäure Ausfällen der Nucleoproteide. Die hierbei entstehende Trübung wird durch doppeltes Filter ein- bezw. mehrmal abfiltrirt.

a) Erhält man dadurch wasserklare Filtrate, so überzeugt man sich durch Zusatz von wenigen Tropfen 3—5proc. Essigsäure, ob alles Nucleoproteid ausgefällt ist, und stellt dann die Eiweissproben an.

b) Bleiben die Filtrate trüb, so lässt man sie jetzt nochmals durch ein kleines mit wenig Kieselguhr bestreutes Filter hindurchgehen und untersucht in den nunmehr stets klaren Lösungen auf Eiweiss, ebenfalls, nachdem man zuvor die Controllprobe auf vollständige Entfernung der Nucleoproteide gemacht hat.

Die Eiweissreactionen werden in dreifacher Weise vorgenommen: als Kochprobe (unter NaCl-Zusatz), Salpetersäure-Ringprobe und Ferrocyankaliprobe.

Dieses Schlössmann'sche Verfahren ist zwar zuverlässig und für klinische Zwecke vollkommen ausreichend, aber es erfordert viel Zeit (mindestens 5 oder 6 Stunden). Wer einmal diese Untersuchung anstellt, wird bald erfahren, wie schwer und umständlich es ist, eine klare und nucleoproteidfreie Flüssigkeit zu bekommen. Dieser Nachtheil ist ein grosses Hinderniss für die allgemeine Anwendung in der Praxis. Da der ständige Fortschritt der Functionsprüfung des Darmes mittelst der Fäcesuntersuchung das Vorhandensein einer für die Praxis noch schneller und leichter ausführbaren Methode erwünscht macht, habe ich mich auf Anregung des Herrn Prof. Ad. Schmidt damit beschäftigt, mit Hülfe der Biuretreaction das gelöst vorhandene Eiweiss in den Fäces nachzuweisen.

Das Princip meiner Untersuchungsmethode besteht darin, dass man zunächst die Nucleoproteide im wässrigen Fäcesextract sich vollkommen niederschlagen lässt und das Hydrobilirubin möglichst daraus entfernt. Wenn man alsdann in das so behandelte Fäcesextract ein kleines Stück Kupfersulfatagar hineinwirft, quillt dieses nach gewisser Zeit auf und zieht die nucleoproteid- und hydrobilirubinfreie Flüssigkeit ein. Taucht man jetzt dieses Kupfersulfatagar in die Natronhydratlösung hinein, so wird in den Fällen, wo in den Fäces gelöstes Eiweiss enthalten ist, sich die Biuretreaction zeigen.

Den durch Essigsäure fällbaren Eiweisskörper (Nucleoproteid) in dem Fäcesextract mit Sicherheit vollkommen auszufällen, ist sehr schwierig. Wie schon die früheren Forscher nachgewiesen haben, ist es selbst in dem klaren Filtrat ausserordentlich schwer, den richtigen Säuregehalt, bei dem das Nucleoproteid vollkommen ausfällt, zu treffen. Denn



bei einem Ueberschuss von Essigsäure wird dieser Körper theilweise wieder gelöst. Nach meinen zahlreichen Versuchen erscheint es mir indess nicht so schwer, diesen Körper im nicht filtrirten Fäcesextract ausfallen zu lassen, wenn man die Reaction der Flüssigkeit genau prüft und dementsprechend Essigsäure hinzufügt. Bei saurer Reaction muss eine kleine, bei neutraler eine mittelgrosse, bei alkalischer eine grosse Menge Essigsäure verwendet werden. Die Endreaction muss immer mässig stark sauer sein. Ich habe häufig diese Flüssigkeit, zu der Essigsäure hinzugesetzt war, durch ein mit wenig Kieselguhr beschicktes doppeltes Faltenfilter filtrirt. Das klare Filtrat zeigte niemals Essigsäureniederschlag.

Was nun das Hydrobilirubin anbelangt, so stört dasselbe nicht allein die Biuretreaction durch seine Farbe, sondern es wird diese Reaction, wie Salkowsky[1]) zuerst an Urin und Fäces gezeigt und später Albu und Calvo[2]) nachgeprüft haben, manchmal auch durch Hydrobilirubin selbst hervorgerufen. Obgleich die Fäces gewöhnlich sehr reich an Hydrobilirubin sind, so kommt doch diese Störung der Biuretreaction durch Hydrobilirubin keineswegs immer vor. Solche Fäces, welche trotz grossen Hydrobilirubingehaltes keine Biuretreaction geben, sind gar nicht so selten, wie es Salkowsky schon bei Harnen genau nachgewiesen hat.

Bei der Entfernung des Hydrobilirubins aus der Flüssigkeit ist es wichtig, bevor man dieselbe mit Chloroform ausschüttelt, sie mit Alkohol zu versetzen. Denn nach Salkowsky nimmt das Chloroform ohne Alkohol nur äusserst wenig Farbstoff auf. Nach dieser Angabe habe ich auch zur Entfernung des Hydrobilirubins aus dem Fäcesextract Chloroform und Alkohol gebraucht und damit den Körper soweit entfernt, dass er für gewöhnliche Untersuchungen ausser Betracht kommen konnte.

Die Herstellung des Kupfersulfatagars wird folgendermaassen ausgeführt:

2 g Agar-Agar werden mit 100 ccm Wasser in einer Porcellanschale gekocht, bis es ganz gelöst ist. Zu dieser dickflüssigen Lösung fügt man 10 ccm einer 10proc. Kupfersulfatlösung hinzu und rührt dann um. Hierauf giesst man sie sofort in mehrere Glasröhrchen über, die eine Länge von ungefähr 20—30 cm und einen Durchmesser von ungefähr 0,8—1,0 cm haben. Diese Glasröhrchen sind vorher an dem einen Ende mit einem Kork verschlossen worden, während das andere Ende offen geblieben ist. Nachdem man nun die Lösung hineingegossen hat, verschliesst man auch das offene Ende mit einem Kork oder noch besser mit einem metallischen Deckel, um das Austrocknen zu verhüten. So konnte ich es über ein halbes Jahr lang gut aufbewahren. Beim Gebrauch schiebt man den Kork auf der einen Seite des Glasröhrchens immer mehr in dasselbe hinein, sodass der erstarrte Kupfersulfatagarcylinder auf der anderen Seite immer weiter herausgleitet und man beliebig grosse Scheiben abscheiden kann. Bei meinen Versuchen hat sich ein ungefähr 1 cm langer Cylinder als geeignet erwiesen.

1) Salkowsky, Berl. klin. Wochenschr. No. 17. 1897.

2) Albu und Calvo, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 52. H. 1 u. 2. 1904.



Nun will ich zur Beschreibung meiner Untersuchungsmethode übergehen.

Eine taubeneigrosse Menge (etwa 5 g) der gut verriebenen ganzen Fäcesmasse wird unter Zusatz von Wasser nochmals verrieben und bis zu ziemlich dünnflüssiger Consistenz verdünnt. Von dieser Flüssigkeit thut man 10 ccm in einen kleinen Porcellanmörser und prüft mit Lakmuspapier genau die Reaction derselben. Je nach der Stärke der Reaction fügt man mehr oder weniger 10proc. Eisessigalkohol (10 ccm Eisessig + 90 ccm 95proc. Alkohol) hinzu, am besten folgendermaassen:

Bei mässig saurer Reaction . . . . 0,5 ccm
„ schwach saurer oder neutraler Reaction . . . 1,0 „
„ schwach alkalischer Reaction . . . . . . 1,5 „
„ stark alkalischer Reaction . . . . . 2,0—2,5 „

Nach dem Zusatz von Eisessigalkohol wird die ganze Masse wiederum gut verrieben. Hierauf setzt man ca. 5 ccm Chloroform hinzu und verreibt zum dritten Male. Dann giesst man die ganze Flüssigkeit in ein Reagensglas und lässt sie stehen. Nach einigen Minuten sinken die groben Partikelchen des Fäcesextractes zusammen mit dem Chloroform zu Boden, während sich eine meist hellgelbe, manchmal schwach bräunlichgelbe, fein getrübte Flüssigkeit oben abscheidet. Diese fein getrübte Flüssigkeit giesst man in ein zweites Reagensglas und wirft ein Scheibchen Kupfersulfatagar hinein. Eine Stunde hierauf nimmt man dieses Scheibchen wieder heraus und wäscht es mit Wasser aus. Sind die wässrigen Fäcesauszüge reich an Eiweiss, so behält es zumeist seine schöne tiefblaue Farbe. In den Fällen jedoch, wo sie nur eine Spur oder gar kein Eiweiss enthalten, zeigt es eine etwas bräunlich-hellblaue Farbe. Nun schneidet man ein kleines Stück von dem Scheibchen ab und bringt dasselbe in ein Porcellanschälchen oder eine auf weissem Papier gelegene Glasschale. Ist in den Fäces gelöstes Eiweiss enthalten, so tritt auf Zusatz von verdünnter Natron- resp. Kalilauge am Rande des Scheibchens sofort, selten aber nach einigen Minuten eine schöne Biuretreaction auf. Meist zeigt die Biuretreaction hier eine hellviolette Farbe mit einem Stich ins Blaue. Den ganzen Versuch kann man in anderthalb Stunden vollenden.

Was die Empfindlichkeit und klinische Brauchbarkeit meiner Methode anbelangt, ist es von Wichtigkeit, dass dieselbe bei normalen Fäces keine Reaction aufweist, während sie bei pathologischen Fäces, in denen das gelöste Eiweiss durch andere genaue Methoden nachzuweisen ist, eine deutliche Reaction zeigt.

Zur Ausführung dieser Controlle habe ich deshalb meine Untersuchungen in folgender Weise ausgeführt:

Die gesammten Fäces wurden unter langsamem Zusatz von Wasser verrieben und bis zur flüssigen Consistenz verdünnt. Hiervon wurden 10 ccm zur Untersuchung nach meiner Methode gebraucht, während der Rest zunächst einige Stunden stehen gelassen, sodann filtrirt und zum Nachweis von gelöstem Eiweiss mittelst der Schlössmann'schen Modification der Ury'schen Methode verwendet wurde.



Die Thatsache, dass gelöstes Eiweiss in den Fäces gesunder Erwachsener nicht vorkommt, ist bereits von Ury, Simon, Albu, Calvo und Schlössmann festgestellt worden. Ich habe zwölf normale Stuhlgänge von verschiedenen darmgesunden Patienten und gesunden Individuen untersucht. Sowohl die neue Methode, als auch die Schlössmann'sche Modification zeigten bei keinem derselben Spuren von Eiweiss. Selbst bei krankhaften Zuständen der Verdauungsorgane (Anacidität, Hyperacidität, Carcinoma ventriculi, Ulcus ventriculi, Gallenabschluss, Leberkrebs, Appendicitis, Invagination, Typhus abdominalis, Enteritis tuberculosa) trat, wenn die Fäces normal geformt waren, bei beiden Methoden keine Eiweissreaction auf. Nur eine Ausnahme gab es, bei der man auch in den geformten Fäces Spuren von gelöstem Eiweiss finden konnte: In den Fällen, wo vorher reichliches Eiweiss in den flüssigen Fäces enthalten war, waren manchmal auch in den geformten Fäces, die kurz nach der Besserung des Krankheitszustandes entleert waren, noch Spuren der Eiweissreaction vorhanden (s. Tabelle I, No. 25, 66, 79).

Besonders möchte ich hier hervorheben, dass ich bei der Untersuchung von 23 Stühlen der typischen intestinalen Gährungsdyspepsie nur in einem Falle Eiweiss gefunden habe, während es Schlössmann fünfmal in 8 Fällen nachweisen konnte. In meinem einen Falle, wo diese hartnäckige Krankheit schon seit langer Zeit bestanden hatte, fand ich regelmässig in den weichen Entleerungen Eiweiss. Hierbei bemerkte ich auch zusammen mit Dr. Berger, dass das Eiweiss mehrere Tage hindurch nicht auftrat, wenn man dem Kranken ein antiseptisches Mittel gab und die erhebliche saure Gährung bis unter die normale Höhe herabsinken liess. Diese Thatsache kann man, wie schon Schlössmann bei seinen Fällen gethan hat, so erklären, dass durch die Gährungsproducte ein chemischer Reiz auf die Darmwand ausgeübt wird, der nicht nur die Beschleunigung der Peristaltik bewirkt, sondern sicherlich auch eine Transsudation von Serum hervorzurufen vermag.

Ad. Schmidt[1]) hat hervorgehoben, dass „die Untersuchung auf gelöstes Eiweiss eigentlich nur bei diarrhöischen Stühlen in Betracht kommt und bei diesen nur dann, wenn die Frage zur Discussion steht, ob die zu Grunde liegende Störung rein functioneller Natur ist oder ob organische Veränderungen (Katarrhe, Geschwüre) angenommen werden müssen". Nach dieser Angabe und nach meinen oben ausgeführten Resultaten, habe ich den Eiweissnachweis mittelst der Schlössmannschen Modification und der neuen Methode hauptsächlich bei den diarrhöischen Fäces ausgeführt.

Die Resultate habe ich in folgender Tabelle zusammengestellt:

1) Ad. Schmidt, Die Functionsprüfung des Darmes mittelst der Probekost. II. Aufl. S. 21.



Tabelle I.

No.	Datum 1908	Klinische Diagnose	Consistenz des Stuhls	Reaction des wässrigen Stuhlextracts	Nucleo-proteid-gehalt	Eiweissreaction nach der Schlössmann-schen Modification	Eiweissreaction nach d. neuen Methode
1.	20. 6.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	—	—
2.	10. 7.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	schw. alkalisch	wenig	Spur	+
3.	11. 7.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	schw. alkalisch	mässig	—	—
4.	14. 7.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	schw. alkalisch	mässig	—	—
5.	11. 7.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	schw. alkalisch	wenig	—	—
6.	16. 7.	Casus idem	do.	schw. sauer	do.	—	—
7.	11. 7.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	schw. alkalisch	wenig	—	—
8.	16. 7.	Casus idem	do.	neutral	do.	—	—
9.	4. 8.	Nervöse Diarrhoe?	wässrig	schw. sauer	wenig	—	—
10.	8. 8.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	—	—
11.	15. 8.	Nervöse Diarrhoe	wässrig	schw. alkalisch	mässig	—	—
12.	27. 6.	Nephritis chron.	wässrig	schw. alkalisch	wenig	—	—
13.	1. 7.	Casus idem	do.	do.	mässig	—	—
14.	4. 7.	Casus idem	do.	do.	do.	—	—
15.	1. 8.	Enteritis chron.	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	—	—
16.	3. 8.	Casus idem	do.	do.	mässig	—	—
17.	6. 8.	Casus idem	do.	do.	reichlich	—	—
18.	4. 9.	Vorübergehende Darmstörungen	dünn breiig	schw. alkalisch	mässig	—	—
19.	9. 9.	Enteritis chron.	dünn breiig	schw. alkalisch	reichlich	—	—
20.	22. 9.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	mässig alkalisch	wenig	—	—
21.	27. 9.	Vorübergehende Darmstörungen	wässrig	stark alkalisch	mässig	—	—
22.	25. 6.	Enteritis acuta	wässrig	schw. alkalisch	mässig	0,4 pM.	+
23.	26. 6.	Casus idem	dünn breiig	do.	do.	stark	+
24.	27. 6.	Casus idem	do.	do.	do.	schwach	+
25.	4. 7	Casus idem	weich geformt	do.	reichlich	Spur	+
26.	3. 7.	Enteritis acuta	wässrig	stark alkalisch	reichlich	mässig	+
27.	13. 7.	Enteritis acuta	wässrig	stark alkalisch	mässig	Spur	+
28.	7. 7.	Enteritis chron.	wässrig	schw. alkalisch	wenig	schwach	+
29.	8. 7.	Enteritis acuta	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	2 pM.	+
30.	9. 7.	Casus idem	do.	do.	do.	1,5 pM.	+
31.	11. 7.	Casus idem	breiig	do.	mässig	—	—
32.	21. 7.	Enteritis acuta	weich	schw. alkalisch	wenig	schwach	+
33.	23. 7.	Casus idem	do.	neutral	Spur	—	—
34.	23. 7.	Gastroenter. acut.	wässrig	schw. sauer	Spur	Spur	+
35.	28. 7.	Enteritis acuta	wässrig	schw. alkalisch	mässig	mässig	+
36.	8. 8.	Gastroenter. acut.	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	4 pM.	+
37.	12. 8.	Casus idem	weich	do.	do.	Spur	+
38.	14. 8.	Casus idem	geformt	do.	do.	—	—
39.	4. 8.	Enteritis acuta	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	Spur	+
40.	13. 8.	Casus idem	geformt	do.	do.	—	—
41.	13. 8.	Enteritis acuta	wässrig	schw. alkalisch	wenig	Spur	+
42.	15. 8.	Casus idem	do.	do.	do.	0,2 pM.	+
43.	23. 8.	Casus idem	weich	do.	Spur	—	—
44.	4. 9.	Gastroenter. acut.	wässrig	mässig alkalisch	reichlich	0,2 pM.	+
45.	9. 9.	Casus idem	weich	schw. alkalisch	mässig	Spur	+
46.	13. 9.	Casus idem	geformt	do.	reichlich	—	—



No.	Datum 1908	Klinische Diagnose	Consistenz des Stuhls	Reaction des wässrigen Stuhlextracts	Nucleoproteidgehalt	Eiweissreaction nach der Schlössmann-schen Modification	Eiweissreaction nach d. neuen Methode
47.	6. 10.	Gastroenter. acut.	dünn breiig	neutral	wenig	0,8 pM.	+
48.	8. 10.	Casus idem	do.	do.	do.	1,2 pM.	+
49.	22. 6.	Darmtuberkulose	wässrig	mässig alkalisch	mässig	0,8 pM.	+
50.	26. 6.	Casus idem	do.	do.	wenig	0,6 pM.	+
51.	8. 7.	Darmtuberkulose	wässrig	stark alkalisch	wenig	0,2 pM.	+
52.	16. 7.	Casus idem	dünn breiig	mässig alkalisch	do.	Spur	+
53.	16. 7.	Darmtuberkulose	wässrig	stark alkalisch	mässig	Spur	+
54.	31. 7.	Casus idem	do.	do.	reichlich	mässig	+
55.	1. 8.	Darmtuberkulose	breiig	mässig alkalisch	reichlich	schwach	+
56.	4. 8.	Casus idem	geformt	do.	wenig	—	—
57.	28. 7.	Darmtuberkulose	wässrig	mässig alkalisch	mässig	0,4 pM.	+
58.	4. 8.	Casus idem	weich	neutral	Spur	schwach	+
59.	11. 8.	Darmtuberkulose	wässrig	mässig alkalisch	reichlich	4 pM.	+
60.	16. 8.	Casus idem	do.	schw. alkalisch	do.	2,8 pM.	+
61.	25. 8.	Casus idem	weich	do.	do.	0,8 pM.	+
62.	13. 9.	Darmtuberkulose	wässrig	schw. alkalisch	wenig	0,3 pM.	+
63.	18. 9.	Darmtuberkulose	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	3 pM.	+
64.	5. 7.	Typhus abdom.	dünn breiig	stark alkalisch	reichlich	mässig	+
65.	7. 7.	Casus idem	breiig	do.	do.	mässig	+
66.	9. 7.	Casus idem	weich geformt	schw. alkalisch	mässig	Spur	+
67.	21. 8.	Typhus abdom.	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	1,4 pM.	+
68.	8. 9.	Casus idem	weich	do.	mässig	schwach	+
69.	1. 9.	Typhus abdom.	wässrig	mässig alkalisch	reichlich	1 pM.	+
70.	17. 8.	Colitis chron.	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	Spur	+
71.	3. 8.	Peritonitis acuta	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	0,4 pM.	+
72.	4. 8.	Casus idem	do.	do.	do.	0,3 pM.	+
73.	2. 7.	Amyloiddarm	wässrig	schw. alkalisch	wenig	1,4 pM.	+
74.	9. 7.	Casus idem	do.	do.	do.	1,2 pM.	+
75.	12. 7.	Casus idem	weich	do.	do.	mässig	+
76.	16. 7.	Perniciöse Anämie	weich	schw. alkalisch	mässig	Spur	+
77.	27. 7.	Casus idem	dünn breiig	do.	do.	schwach	+
78.	1. 7.	Taenia mit Enteritis acuta	wässrig	schw. alkalisch	reichlich	schwach	+
79.	12. 7.	Casus idem	geformt	do.	do.	Spur	+
80	17. 8.	Invagination	wässrig	schw. alkalisch	Spur	4 pM.	+

Aus dieser Tabelle geht hervor, dass die neue Methode ein mit der Schlössmann'schen Modification der Ury'schen Methode ganz übereinstimmendes Resultat erzielen konnte. Ich habe den Farbengrad der neuen Methode nicht besonders angegeben. Man wird jedoch, wenn man sich etwas mit derselben beschäftigt, sehr bald im Stande sein, mit Hülfe der Intensität der Farbenreaction den approximativen Eiweissgehalt zu schätzen.

Zur quantitativen Bestimmung des Eiweissgehaltes in den mit Kieselguhr filtrirten Fäcesextracten habe ich mein Albuminimeter[1]) benutzt, nachdem ich die Flüssigkeit auf das zwei- oder dreifache verdünnt hatte, um ein specifisches Gewicht von 1006—1008 zu erreichen. Die Esbach'schen Röhrchen waren für die Bestimmung einer so geringen Eiweissmenge, wie sie in dem wässrigen Fäcesextract vorhanden ist, nicht geeignet und das Esbach'sche Reagens erzeugte oft selbst bei

1) Tsuchiya, Centralbl. f. inn. Med. No. 24. 1908.



etwas höherem Eiweissgehalt nur starke Trübung, jedoch keinen Niederschlag, wie es beim Urin manchmal der Fall ist. Mein Reagens (alkoholische Phosphorwolframsäurelösung) dagegen versagte niemals. Die mit meinem Albuminimeter bestimmte Eiweissmenge stimmte bei den Untersuchungen, die ich ausgeführt habe, ungefähr mit der mittelst des Wägungsverfahrens festgestellten Eiweissmenge überein, zum Beispiel:

No. aus Tabelle I.	Eiweissgehalt mit meinem Albuminimeter bestimmt	Eiweissgehalt durch Wägung bestimmt
60	2,8 pCt.	2,95 pCt.
67	1,4 „	1,2 „

Es ist jedoch unmöglich, die Fäces immer zu einer bestimmten dünnflüssigen Consistenz zu verdünnen. Bei mehrmaliger Untersuchung derselben Fäces wird man daher immer von einander abweichende Resultate bekommen. Deshalb hat es auch keinen grossen Zweck, den Eiweissgehalt der Fäces quantitativ genau zu bestimmen.

Zwischen der Reaction und dem Nucleoproteidgehalt des wässrigen Fäcesextractes findet man keinen bestimmten Zusammenhang. So trat bei gleicher Reaction in einem Falle ein sehr starker, in einem anderen ein sehr schwacher Essigsäureniederschlag auf. Im allgemeinen jedoch findet man, dass in dem alkalischen Fäcesextract mehr Nucleoproteid enthalten ist als in dem sauren, weil dasselbe die Eigenschaft besitzt, sich in alkalischer Flüssigkeit leichter zu lösen.

Was das Vorkommen von gelöstem Eiweiss bei den verschiedenen mit diarrhöischen Fäces einhergehenden Krankheiten anbetrifft, so habe ich die Resultate meiner Untersuchungen in folgender Uebersichtstabelle zusammengestellt:

Tabelle II.

Diagnose	Anzahl der Fälle	Anzahl der untersucht. Fäces	Positive Eiweissreactionen: Spur	Positive Eiweissreactionen: Mittelstarke Trübung	Positive Eiweissreactionen: Niederschlag	Negative Eiweissreactionen
Vorübergehende Darmstörungen	10	12	1	—	—	11
Nervöse Diarrhoe	2	2	—	—	—	2
Enteritis acuta	9	18	5	5	5	3
Enteritis chronica	3	5	—	1	—	4
Gastroenteritis acuta	4	7	3	—	4	—
Darmtuberkulose	8	14	2	3	9	—
Typhus abdominalis	3	6	1	3	2	—
Colitis chronica	1	1	1	—	—	—
Amyloiddarm	1	3	—	1	2	—
Invagination	1	1	—	—	1	—
Peritonitis acuta	1	2	—	—	2	—
Perniciöse Anämie	1	2	1	1	—	—
Nephritis chronica	1	3	—	—	—	3

Aus der Tabelle geht hervor, dass die Eiweissreaction keineswegs bei allen diarrhöischen Fäces auftritt. Bei vorübergehenden Darmstörungen, die durch Diätfehler etc. verursacht waren und nach ein- bis zweimaligen diarrhöischen Entleerungen von selbst wieder ausheilten,



ferner bei der nervösen Diarrhoe und der chronischen Nephritis, deren Diarrhoe man als toxische bezeichnen kann, habe ich, selbst bei ausserordentlich dünnflüssigen Fäces, kein Eiweiss nachweisen können. Ausnahmsweise trat einmal in einem Fall von vorübergehenden Darmstörungen die Eiweissreaction auf. Da jedoch hier den Fäces ziemlich reichlicher Schleim beigemengt war, so ist dies nicht zu verwundern. Bei den übrigen Krankheiten, bei denen entweder Geschwüre oder heftige Katarrhe bestanden, konnte ich fast in allen diarrhöischen Fäces Eiweiss mit Sicherheit nachweisen. Bei der chronischen Enteritis war dies jedoch nicht immer der Fall.

Die stärkste Eiweissausscheidung kam bei Enteritis acuta, Gastroenteritis, Darmtuberkulose, Typhus abdominalis, Amyloiddarm, Invagination und Peritonitis acuta vor. In diesen Fällen waren in den Fäces oft grosse Mengen gewöhnlichen Schleimes vorhanden. Wie Ad. Schmidt[1]) zuerst gezeigt hat, war derselbe manchmal aber sehr fein zersetzt und dem Stuhl auf das Innigste beigemischt.

Der Eiweissgehalt der diarrhöischen Entleerungen nahm im Allgemeinen mit der fortschreitenden Besserung des Krankheitszustandes ab, und für gewöhnlich konnte man in den kurz nach der Besserung entleerten Fäces kein Eiweiss mehr finden. In einigen Fällen jedoch, wo die Darmstörungen ziemlich schwer und der Eiweissgehalt der Fäces hochgradig gewesen waren, habe ich, wie ich schon oben angegeben habe, auch noch in den geformten Fäces Spuren von Eiweiss nachgewiesen.

Da Ury, Schlössmann und Ad. Schmidt nachgewiesen haben, dass gelöstes Eiweiss in den Fäces Erwachsener fast immer nur von der Darmwand selbst transsudirtes Serum ist und nicht von Nahrungsresten abstammt, habe ich meine Untersuchungen nicht nach dieser Richtung ausgedehnt.

Ich hatte auch Gelegenheit, künstlich durch Arzneien hervorgerufene diarrhöische Entleerungen zu untersuchen. Da bis jetzt in der Literatur nichts über das gelöste Eiweiss solcher Fäces erwähnt worden ist, möchte ich mich hier, trotzdem meine Untersuchungen in diesen Fällen nur unvollkommen genannt werden können, ganz kurz darüber auslassen.

Die verschiedenen Abführmittel wurden den Individuen verabreicht, nachdem ich vorher einmal die Fäces derselben auf ihren Eiweissgehalt untersucht hatte. Die Untersuchungen wurden wie bei den obigen pathologischen Diarrhoen ausgeführt.

Die Tabelle III (S. 464) zeigt, dass es wie bei den pathologischen Diarrhoen, auch bei den durch Abführmittel erzeugten diarrhöischen Entleerungen keinen innigen Zusammenhang zwischen Consistenz, Reaction, Nucleoproteid- und Eiweissgehalt gibt. Der Nucleoproteidgehalt war jedoch hier bei den wässrigen Fäces ziemlich deutlich gesteigert.

Die Eiweissreaction bei den durch Abführmittel hervorgerufenen Entleerungen ging in ihrer Intensität mit der Stärke der Reizwirkung der Mittel auf die Darmwand parallel. Durch Calomel erzeugte diar-

1) Schmidt, Fäces des Menschen. 1905. S. 139.

Tabelle III.

No.	Datum 1908	Klinische Diagnose	Abführmittel	Consistenz des Stuhls	Reaction des wässrigen Stuhlextracts	Nucleoproteidgehalt	Eiweissgehalt nach der Schlössmann-schen Modification	Eiweissgehalt nach d. neuen Methode
1.	9. 3.	Intestinale Gährungsdyspepsie + Darmkatarrh	0	weich	nicht untersucht	Spur	0,4 pM.	nicht untersucht
2.	10. 3.	Casus idem	Calomel 0.3	dünn breiig	do.	reichlich	0,7 pM.	do.
3.	12. 3.	Casus idem	0	weich	do.	wenig	0,4 pM.	do.
4.	14. 3.	Casus idem	Calomel 0,3	dünn breiig	do.	reichlich	0,9 pM.	do.
5.	20. 3.	Gesund	Calomel 0,2	wässrig	do.	wenig	0.5 pM.	do.
6.	27. 3.	Gesund	Calomel 0,3	wässrig	do.	reichlich	0,5 pM.	do.
7.	7. 9.	Achylia gastr.	Calomel 0,2	breiig	schw. alkal.	mässig	0,4 pM.	+
8.	9. 9.	Casus idem	Calomel 0.1	weich	do.	reichlich	0,3 pM.	+
9.	13. 9.	Casus idem	Calomel 0,2	weich	do.	mässig	0.6 pM.	+
10.	21. 6.	Verstopfung	Ol. Ricini 2 Esslöffel	wässrig	schw. alkal.	reichlich	Spur	+
11.	23. 6.	Gesund	Ol. Ricini 2 Esslöffel	wässrig	schw. alkal.	mässig	Spur	+
12.	27. 6.	Verstopfung	Ol. Ricini 2 Esslöffel	wässrig	neutral	mässig	Spur	+
13.	6. 7.	Verstopfung	Ol. Ricini 2 Esslöffel	wässrig	schw. alkal.	reichlich	Spur	+
14.	24. 7.	Gesund	Ol. Ricini 2 Esslöffel	wässrig	schw. alkal.	reichlich	Spur	+
15.	30. 6.	Gesund	Bitterwasser 1 Tasse	wässrig	neutral	reichlich	—	—
16.	18. 7.	Gesund	Carlsbadersalz 1 Esslöffel	wässrig	schw. alkal.	mässig	—	—
17.	19. 9.	Duodenalkatarrh	Mag. sulf. 15,0 Bitterwasser	weich	neutral	wenig	—	—
18.	1. 10.	Habituelle Verstopfung	Mag. sulf. 20,0 Bitterwasser	dünn breiig	schw. alkal.	wenig	—	—
19.	9. 10.	Casus idem	Calomel 0,2	norm. geformt	schw. alkal.	Spur	—	—
20.	16. 10.	Casus idem	Calomel 0.3 2 mal	dünn breiig	do.	reichlich	1,6 pM.	+

rhöische Stühle enthielten bei weicher Consistenz, nicht aber bei geformter (No. 19) stets ziemlich reichlichen Schleim und gaben immer eine starke Eiweissreaction. Ricinusöl, dessen Reizwirkung auf die Darmwand bedeutend schwächer ist, erzeugt immer nur Spuren der Eiweissreaction. Bei Darreichung von Magnesium sulfuricum, Carlsbadersalz und Bitterwasser konnte ich kein gelöstes Eiweiss in den Fäces constatiren.

Zum Schluss sei mir gestattet, die Resultate meiner Untersuchungen kurz zusammenzufassen:

1. Da meine Methode einerseits ebenso genau ist wie die Schlössmann'sche Modification der Ury'schen Methode, andererseits viele Zeit durch dieselbe erspart werden kann, so lässt sie sich für practisch-klinische Zwecke empfehlen. Die Nachtheile, dass durch meine Methode der Eiweissgehalt quantitativ nicht genau und der Nucleoproteidgehalt überhaupt nicht bestimmt werden kann, kommen nicht in Betracht, da



Beides sowohl nach den früheren Forschern, als auch nach meinen Resultaten practisch nicht berücksichtigt zu werden braucht.

2. Gelöstes Eiweiss kommt für gewöhnlich nur in den diarrhöischen Entleerungen, sehr selten auch in den geformten Fäces vor. Constatirt man das Auftreten desselben, so kann man annehmen, dass eine Transsudation von Serum durch die Schleimhaut des Darmes hierdurch stattfindet (Ad. Schmidt).

3. Die mittelst der Abführmittel entleerten diarrhöischen Fäces enthalten Eiweiss, je nach der Stärke des Reizes, der auf die Darmwand ausgeübt wird.



XXXVI.

Aus der II. medicinischen Klinik der Kgl. Charité.

Die Beeinflussung der Darmresorption durch den Abschluss des Pankreassaftes,

nebst anatomischen Untersuchungen über die Histologie des Pankreas nach Unterbindung seiner Gänge beim Hunde.

Von

Dr. **Albert Niemann.**

Seit Claude Bernard ist die Frage, welche Folgen der Abschluss des Pankreassaftes vom Darm beim Hunde hat, vielfach experimentell zu beantworten versucht worden; man kann aber trotzdem nicht sagen, dass es bis jetzt gelungen sei, sie völlig zu entscheiden. Es soll hier nicht die ganze, über diesen Gegenstand erschienene Litteratur aufgerollt, sondern nur auf die wichtigsten Arbeiten hingewiesen werden.

Das Pankreas des Hundes besitzt, wie wir hier voranschicken wollen, meist mehr als einen, gewöhnlich 2, oft sogar 3—4 Ausführungsgänge, deren Auffindung zum Zwecke der Unterbindung mitunter recht schwierig ist. Als erster hat Rosenberg auf diese für die Operation wichtige Thatsache hingewiesen[1]). In neuester Zeit haben Hess[2]) und Sinn[3]) über die Anatomie der Pankreasgänge und die anatomischen Folgen ihrer Unterbindung einwandfreie Untersuchungen angestellt, deren Ergebnisse Hess folgendermaassen zusammenfasst:

„Das Hundepankreas besitzt für gewöhnlich 3 Ausführungsgänge: 1. den „Hauptgang", der aus 2 starken Aesten entsteht und das Hauptkanalsystem der Drüse darstellt, 2. den „Nebengang", der weiter aufwärts mit dem Ductus choledochus zusammen mündet und 3. einen „mittleren", zwischen beiden mündenden, ziemlich starken Gang. Sehr häufig communiciren Gang 2 und 3 mit dem Hauptkanalsystem. Mitunter entspringt aus der Pars descendens des Pankreas noch ein vierter Gang. Variationen in Zahl, Weite und Anordnung der Gänge sind häufig."

Bezüglich der Unterbindung der Pankreasgänge beim Hunde sagt Hess: 1. Es gelingt in einer Anzahl von Fällen, bei der Operation 3 Ausführungsgänge aufzufinden, zu unterbinden und zu durchschneiden.

---

1) Pflüger's Archiv. Bd. 70.

2) Pflüger's Archiv. Bd. 118; ferner Naturwissensch. Arch. Bd. I.

3) Dissert. Marburg 1907.



2. Die genaue Untersuchung des Pankreas nach dem Tode der operirten Thiere (Präparirung, Injection, Serienschnitte des gehärteten Organs) liefert den Beweis, dass es trotz sorgfältigster Operation und auch bei Kenntniss der Thatsache, dass das Pankreas mehr als 2 Ausführungsgänge besitzen kann, nur in wenigen Fällen gelingt, alle Gänge zu unterbinden und damit einen völligen Abschluss des Pankreassecretes vom Darme zu erreichen. 3. Unterbindung aller Ausführungsgänge führt zu Störungen der Fettresorption und zu totaler Sklerose des Pankreasgewebes; entgeht ein Gang der Unterbindung, so hängt es von der Weite dieses Ganges und seiner Communication mit dem Hauptkanalsystem ab, ob die Sklerose ganz oder theilweise ausbleibt."

Abgesehen von älteren Untersuchungen (Hedon 1892[1]), de Dominicis 1896[2]) kam Ugo Lombroso[3]) nach Unterbindungsversuchen am Hundepankreas zu dem Schlusse, dass die Unterbindung und Durchschneidung der Ausführungsgänge nicht durchaus zur Atrophie und Sklerose des Organs zu führen braucht, wenngleich man theilweise derartigen Erscheinungen begegnen kann.

Die oben erwähnten exacten Versuche Hess' und seiner Schüler scheinen diese Beobachtungen zu widerlegen, indessen werde ich auf Grund eigener Versuche diese Frage weiter unten noch ausführlich discutieren.

Aus der Schwierigkeit der Unterbindung der Pankreasgänge und besonders aus dem Umstande, dass bei der Operation leicht ein Gang übersehen werden kann, ergiebt sich, dass es schwer ist, in einwandsfreier Weise die Resorptionsverhältnisse des Darmes nach Abschluss des Pankreassaftes zu prüfen.

So fand z. B. Rosenberg, nachdem er bei einem Hunde zunächst 2 Gänge unterbunden hatte, die Fettausnützung herabgesetzt auf 86,23 pCt.; diese Herabsetzung glich sich in einer längeren Reihe von Ausnutzungsversuchen langsam wieder aus (92,68 pCt., 96,19 pCt., 94,99 pCt., 96,89 pCt., 97,1 pCt., 97,49 pCt., 98,95 pCt., 96,99 pCt.). Nunmehr wurde ein dritter Gang unterbunden, wodurch sich die Ausnutzung nicht wesentlich verschlechterte (94,11 pCt., später 98,31 pCt. und 98,19 pCt.). Bei einer nochmaligen Laparotomie wurde der nach der Milz hinziehende Ast des Pankreas auch jetzt noch von normalem Aussehen und normaler Consistenz befunden, woraus Rosenberg schloss, dass ein das Secret dieses Drüsentheiles abführender Gang immer noch vorhanden sein musste.

Bei einem anderen Versuchshunde unterband Rosenberg alle Gänge, indem er das Pankreas mittels einer Hohlsonde stumpf vom Duodenum abdrängte, sodass er alle zwischen Pankreas und Darm sich ausspannenden Gefässe und Gänge übersehen konnte; alle diese Gefässe und Gänge wurden dann doppelt unterbunden und durchschnitten unter Erhaltung der Arteria und Vena pancreatico-duodenalis. Bei der ca. $^3/_4$ Jahre später erfolgten Section zeigte sich das Pankreas vollkommen sklerosirt.

1) Arch. de médec. expériment. 1892.
2) Att. R. Accademia Medico-Chirurgica, Napoli 1898.
3) Compt. rend. de la soc. biol. 1904.



Die Resultate der Ausnutzungsversuche, welche mit einer Fleisch-Schmalz- oder Fleisch-Reis-Kost angestellt wurden, seien in folgender Tabelle Rosenberg's wiedergegeben:

No. des Versuchs	Ausnutzung in pCt.		Bemerkungen
	N	Fett	
1.	82,35	95,31	
2.	83,00	90,10	
3.	80,54	85,22	
4.	74,76	90,06	
5.	59,44	94,20	Milchdiät.
6.	82,04	90,80	
7.	74,20	82,83	
8.	78,46	75,29	
9.	66,28	82,62	
10.	65,47	73,09	
11.	67,45	88,18	
12.	64,90	64,16	
13.	28,69	84,16	Milchdiät.
14.	67,38	75,71	
15.	67,85	75,57	
16.	51,04	23,55	} der Hund ist krank.
17.	65,09	62,45	

Abgesehen von den beiden letzten Versuchstagen, an denen der Hund krank war und die deshalb für die Untersuchung nicht in Betracht kommen, lässt sich bei allen Versuchen eine deutliche Herabsetzung der Resorption feststellen; der N, den ein gesundes Thier zu mehr als 90 pCt. verwerthet, wurde hier im günstigsten Falle nur zu 83 pCt. ausgenutzt, und im Laufe der Zeit sank die Resorptionsgrösse sogar zu einigen 60 pCt. herab. Etwas günstiger gestaltete sich die Resorption des Fettes, die zum Teil eine normale oder doch von der Norm nicht wesentlich abweichende war; später gingen allerdings auch hier die Resorptionsgrössen zurück. An den Tagen der Milchdiät — der Milch-N wird beim Hunde an sich schlechter ausgenutzt als der Fleisch-N — liegen die Resorptionszahlen noch tiefer wie an den Fleischtagen, dagegen sind die Resorptionszahlen für Fett bei der Milchdiät relativ hohe.

Dieser Versuch Rosenberg's ist allerdings nicht voll beweisend für die Beurtheilung der Frage, welche Folgen der Abschluss des Pankreassaftes vom Darme hat; denn abgesehen von der Unterbindung seiner Ausführungsgänge musste das Pankreas auch schon deshalb atrophieren, weil die zur Arteria und Vena pancreatico-duodenalis führenden Gefässe abgebunden worden waren. Der Versuch besagt, ebenso wie die übrigen Versuche Rosenberg's, nur, dass, wenn nach Abschluss des Pankreassaftes die Drüse einer langsamen Degeneration verfällt, diese Atrophie zunächst nur eine geringe Störung der N-Ausnutzung zur Folge hat, während die Fettresorption eine Zeit lang noch normal oder doch annähernd normal bleibt und erst nach mehr oder weniger langer Zeit gleichzeitig mit einem weiteren Sinken der N-Resorption geschädigt wird.

Ebenfalls nicht durchaus beweisend sind die Versuche von Lom-

broso[1]), da es nicht unwahrscheinlich ist, dass in einem Theil seiner Fälle die Unterbindung der Pankreasgänge keine vollständige war. Nachstehend seien die von ihm gefundenen Werthe wiedergegeben:

Hund I, Gew. 7800 g, operirt am 1. 7. 03.

Versuch vom 4.— 8. 7.: Fettverlust im Koth 78,8 pCt.
„ „ 8.—12. 7.: „ „ „ 46,2 „
„ „ 12.—16. 7.: „ „ „ 22,1 „

Hund II, Gew. 7450 g, operirt am 28. 8. 03.

Versuch vom 4.—10. 9.: Fettverlust im Koth 15,7 pCt.
„ „ 10.—14. 9.: „ „ „ 8,1 „

Hund III, Gew. 9100 g, operirt am 27. 1. 04.

Versuch vom 28. 1.—7. 2.: Fettverlust im Koth 24,2 pCt.
„ „ 7.—17. 2.: „ „ „ 14,5 „

Jedenfalls sind die Fettverluste bei diesen Unterbindungsversuchen keine hochgradigen, wenn man von Hund I absieht, bei dem möglicherweise eine nicht näher zu erklärende Störung (Peritonitis) die auffällig schlechte Fettausnutzung in den ersten Tagen bewirkt hat.

Von den neuesten Untersuchungen seien hier schliesslich noch die von Hess[2]) und seinen Mitarbeitern Sinn[3]) und Happel[4]) gefundenen Werthe angeführt, die auf Grund ganz exacter Unterbindungsversuche gewonnen worden sind.

No. des Versuchs	Zahl und Lage der bei der Operation unterbundenen Gänge	Ausnutzung in pCt. von		Verhalten des Pankreas
		N	Fett	
7.	2 (Haupt- und Nebengang)	97,69	98,55	Pankreas härter wie normal.
8.	1 (Hauptgang)	97,9	98,0	unverändert.
9.	3 (2 Gänge an der Papilla major u. 1 Nebengang)	97,7	**98,7**	Pankreas sklerosirt ausser der Pars descendens.
10.	2 (Haupt- und Nebengang)	96,8	**98,0**	Pankreas sklerosirt bis auf eine 5 : 2,5 cm grosse, hinten am Duodenum liegende Partie, das Abflussgebiet des mittl. Ganges.
11.	2 (Haupt- und Nebengang)	87,5	95,9	Pankreas nur in der Nähe des Darmes mässig sklerosirt.
12.	1 (Hauptgang)	78,7	89,9	Pankreas derb sklerosirt bis auf den etwas weicheren äussersten Theil d. Pars horizont.
13.	2 (Hauptgang und mittlerer Gang)	42,0	**48,4**	Pankreas derb sklerosirt bis auf ein ganz kleines weicheres Stück der Pars lienalis.
14.	3 (Hauptgang, Nebengang, mittlerer Gang)	54,68	4,73	Totale Sklerose.

1) Comptes rendus de la société de Biologie de Paris, März 1904.
2) Naturwissenschaftl. Archiv. Bd. I.
3) l. c.
4) Dissertation. Marburg 1906.



Fall 13 muss aus der Beurtheilung ausscheiden, da der Hund an Enteritis und Pleuritis purulenta duplex erkrankt war. Unter den übrigen Versuchen steht Fall 14 in auffallendem Gegensatz zu den anderen Fällen 7—12.

Fall 14 zeigt eine ausserordentlich schlechte Resorption, ähnlich wie man sie nach totaler Pankreasexstirpation findet. Da in diesem Falle sicher alle Gänge unterbunden waren, was mit gleicher Sicherheit von den Fällen 7—12 nicht behauptet werden kann, so scheint allerdings der Schluss naheliegend, dass vollständiger Abschluss des Pankreassaftes vom Darm erhebliche Störungen der Darmresorption zur Folge hat, während eine solche hochgradige Störung unterbleibt, wenn auch nur ein kleiner Gang noch frei mit dem Darme communicirt.

Hess schliesst selbst: „Es sind demnach auch kleinere Theile des Pankreas im Stande, eine zur Ausnutzung der Nahrungsstoffe ausreichende Sekretmenge zu liefern."

Ich kann jedoch einen derartigen Schluss nicht für zutreffend halten und vermag meine abweichende Ansicht durch das Ergebniss einer Anzahl von Versuchen zu begründen, die theils von mir selbst und theils von Herrn Dr. Brugsch ausgeführt wurden, der so gütig war, mir dieselben zur Verfügung zu stellen.

Brugsch hat bei 3 Hunden die Ausführungsgänge des Pankreas unterbunden, und zwar je 2 Gänge: erstens den Hauptausführungsgang, der ungefähr da einmündet, wo die Pars descendens mit der Pars duodenalis zusammentrifft, und zweitens einen dicht neben dem Ductus choledochus einmündenden Gang. Nach 1 bis 2 Wochen wurden an diesen Hunden Ausnutzungsversuche angestellt und nach etwa 3 Wochen wurden sie getödtet, nachdem ein jeder erst 24 Stunden gefastet und dann eine tüchtige Fleischmahlzeit erhalten hatte.

Obwohl nun bei diesen 3 Hunden das Pankreas nicht völlig sklerosirt war, mithin die Möglichkeit besteht, dass noch ein Gang bei der Unterbindung übersehen worden ist, so konnte Brugsch doch mit Sicherheit nachweisen, dass kein Trypsin bezw. Trypsinogen im Darminhalte vorhanden war. Es war also nicht anzunehmen, dass sich Pankreassaft in irgendwie nachweisbarer Menge an der Darmverdauung betheiligt hatte.

Nachstehend seien die Versuchsresultate Brugsch's im einzelnen wiedergegeben.

Hund A. Weisser Pudel, Gewicht 1060 g, Unterbindung der Pankreasgänge (Haupt- und Nebengang) am 26. 2.

7. 3.: 1. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erhielt 3 Tage lang:	je 200 g Fleisch mit	7 g N und	6,4 g Fett
	40 g Butter mit		34,0 g Fett
Also erhielt der Hund insgesammt:	600 g Fleisch mit	21 g N und	19,2 g Fett
	120 g Butter mit		102,0 g Fett
	Summa	**21 g N und**	**121,2 g Fett**

Trockensubstanz des mit Carmin abgegrenzten Kothes 42 g.

Es wurden im Koth ausgeschieden: 1,864 g N = **8,9 pCt.** d. eingenomm. N
7,64 g Fett = **6,3 pCt.** „ „ Fettes
davon: **44** pCt. Neutralfett
66 pCt. Fettsäuren (freie u. gebundene).

Resorbirt wurden also **an N: 91,1 pCt.**
an Fett: 93,7 pCt.

13. 3.: 2. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erhielt 3 Tage lang: je 1,5 l Milch,
also insgesammt 4,5 l Milch mit **23,4 g N** und **177,3 g Fett**
Trockensubstanz des mit Carmin abgegrenzten Kothes 53 g.
Es wurden im Koth ausgeschieden: 2,93 g N = **12,5 pCt.** d. eingenomm. N
9,76 g Fett = **5,5 pCt.** „ „ Fettes
davon: 39,3 pCt. Neutralfett
60,7 pCt. Fettsäuren (freie u. gebund.).

Resorbirt wurden also **an N: 87,5 pCt.**
an Fett: 94,5 pCt.

Am 19. 3. wird der Hund nach einer reichlichen Fleischmahlzeit auf der Höhe der Verdauung getödtet; im Dünndarminhalt lässt sich kein Trypsin bzw. Trypsinogen nachweisen.

Hund B. Schwarzer Spitz, Gewicht 1760 g, Unterbindung der Pankreasgänge (Haupt- und Nebengang) am 27. 2.

8. 3.: 1. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erhielt in 3 Tag. insgesammt: 600 g Fleisch mit 21 g N und 19,2 g Fett
120 g Butter mit 102,0 g Fett

Summa **21 g N und 121,2 g Fett**

Trockensubstanz des durch Carmin abgegrenzten Kothes: 56 g.
Es wurden im Koth ausgeschieden: 2,64 g N = **12,5 pCt. d. eingenomm. N**
11,38 g Fett = **9,4 pCt.** „ „ **Fettes**
davon: 42,6 pCt. Neutralfett
54,4 pCt. Fettsäuren (freie u. gebund.).

Resorbirt wurden also **an N: 87,5 pCt.**
an Fett: 90,6 pCt.

17. 3.: 2. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erhielt in 3 Tagen insgesammt: 5,5 l Milch mit **28,0 g N** u. **160,0 g Fett**
Trockensubstanz des durch Carmin abgegrenzten Kothes: 62 g.
Es wurden im Koth ausgeschieden: 4,96 g N = **17,7 pCt. d. eingenomm. N**
17,32 g Fett = **10,8 pCt.** „ „ **Fettes**
davon: 46,1 pCt. Neutralfett
53,9 pCt. Fettsäuren (freie u. gebund.).

Resorbirt wurden also **an N: 82,3 pCt.**
an Fett: 89,2 pCt.

Am 21. 3. wird der Hund nach einer reichlichen Fleischmahlzeit auf der Höhe der Verdauung getödtet; **im Dünndarminhalt lässt sich kein Trypsin bezw. Trypsinogen nachweisen.**



Hund C. 15,40 g schwere Hündin, Unterbindung des Haupt- und Nebenganges des Pankreas. Nach 10 Tagen

Ausnutzungsversuch.

Der Hund erhielt in 4 Tag. insgesammt: 600 g Fleisch mit 21,0 g N u. 19,2 g Fett
200 g Butter mit 172,0 g Fett

Summa **21,0 g N u. 191,2 g Fett**

Trockensubstanz des mit Carmin abgegrenzten Kothes: 48 g.

Es wurden im Koth ausgeschieden: 1,98 g N = **9,4 pCt. d. eingenomm. N**
16,43 g Fett = **8,6 pCt. „ „ Fettes**
davon: 25,3 pCt. Neutralfett
74,7 pCt. Fettsäuren (freie u. gebund.).

Resorbirt wurden also **an N: 90,6 pCt.**
an Fett: 91,4 pCt.

2 Tage später wird der Hund nach einer reichlichen Fleischmahlzeit auf der Höhe der Verdauung getödtet; im Dünndarminhalt lässt sich kein Trypsin bezw. Trypsinogen nachweisen.

Eine Zusammenstellung der von Brugsch in diesen Versuchen gefundenen Werthe ergiebt:

	N-Resorption	Fett-Resorption
Bei Hund A: Versuch 1	91,1 pCt.	93,7 pCt.
„ 2	87,5 „	94,5 „
„ „ B: „ 1	87,5 „	90,6 „
„ 2	82,3 „	89,2 „
„ „ C	90,6 „	91,4 „

Allerdings ist die Resorption für N und Fett in allen 5 Fällen gegenüber der Norm vielleicht um ein geringes herabgesetzt, keineswegs ist aber die Resorptionsstörung eine irgendwie erhebliche, obwohl sich kein Pankreassaft mehr in den Darm ergossen haben kann; denn sonst hätte sich ja Trypsin bezw. Trypsinogen im Dünndarminhalt nachweisen lassen müssen.

Ich komme nun zu den Versuchen, die ich selbst angestellt und mit denen ich die Untersuchungen von Brugsch weitergeführt habe. Im Anschluss an diese Versuche habe ich zur Controlle über die anatomisch-histologischen Veränderungen, welche durch die Unterbindung der Ausführungsgänge im Pankreas hervorgerufen werden, die betreffenden Drüsen auch mikroskopisch untersucht.

Es wurden bei 2 Hunden zunächst die Ausführungsgänge unterbunden, und zwar 1. der Hauptausführungsgang und 2. der dicht neben dem Ductus choledochus mündende Nebengang; nach Abheilung der Bauchwunde wurden beide Hunde exakten Resorptionsversuchen unterzogen, wobei der Koth mit Carmin abgegrenzt wurde.

Bei Hund I wurde dann, nachdem eine Reihe von Versuchen angestellt war, in einer erneuten Operation die Pars descendens des Pankreas exstirpirt, da dieser Theil der Drüse relativ wenig atrophirt zu sein schien, hiernach wurden nochmals Resorptionsversuche gemacht.



Schliesslich wurden beide Hunde getödtet, und zwar Hund I 2 Monate, Hund II 1 Monat nach der Unterbindungsoperation, im Darminhalt der Nachweis von Trypsin zu führen versucht, das Pankreas in toto entnommen, in Formalin gehärtet und mikroskopisch untersucht.

Hund II erhielt ausserdem 4 Stunden vor der Tödtung eine abgemessene und analysirte Mahlzeit und es wurde dann nach Eröffnung des Cadavers der Inhalt der einzelnen Darmabschnitte gleichfalls analysirt. Auf diese Untersuchungen werde ich gemeinsam mit Brugsch an anderer Stelle noch zurückkommen.

Nachstehend seien meine Versuchsresultate im einzelnen wiedergegeben:

Hund I. Gewicht 1800 g. Unterbindung der Pankreasgänge (Haupt- und Nebengang) am 21. 3.

28. 3. 1. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erh. 2000 g Milch mit 10,36 g N
54,6 g Fett
Im Koth wurden **ausgeschieden** 1,48 g N = **14,3 pCt. d. eingenomm. N**
4,41 g Fett = **8** „ „ „ **Fettes**
davon **44,7** pCt. Neutralfett
35,0 pCt. Fettsäuren
20,2 pCt. Seifen (auf Fettsäuren berechnet).
Resorbirt wurden also **85,7 pCt. N**
92,0 pCt. Fett.

6. 4. 2. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erhielt
250 g Brod u. 100 g Butter mit 2,46 g N
79,46 g Fett
Im Kothe wurden **ausgeschieden** 0,9 g N = **36,7 pCt. d. eingenomm. N**
1,0 g Fett = **1,3** „ „ „ **Fettes**
davon 38,1 pCt. Neutralfett
32,6 pCt. Fettsäuren
29,2 pCt. Seifen (auf Fettsäuren berechnet).
Resorbirt wurden also **63,3 pCt. N**
98,7 pCt. Fett.

13. 4. 3. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erh. 250 g Fleisch mit 8,38 g N
6,38 g Fett
Im Kothe wurden **ausgeschieden** 0,51 g N = **6,1 pCt. d. eingenomm. N**
0,56 g Fett = **8,8** „ „ „ **Fettes**
davon 48 pCt. Neutralfett
38,2 pCt. Fettsäuren
13,9 pCt. Seifen (auf Fettsäuren berechnet).
Resorbirt wurden also **93,9 pCt. N**
91,2 pCt. Fett

Theilweise Exstirpation des Pankreas am 29. 4.



6. 5. 4. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erh. 2000 g Milch mit 8,8 g N
51,2 g Fett

Im Kothe wurden **ausgeschieden** 0,53 g N = **6,1 pCt. d. eingenomm. N**
1,22 g Fett = **2,4** „ „ „ **Fettes**

davon 31,1 pCt. Neutralfett
41,1 pCt. Fettsäuren
36,1 pCt. Seifen (auf Fettsäuren berechnet).

Resorbirt wurden also **93,9 pCt N.**
97,6 pCt. Fett.

14. 5. 5. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erh. 250 g Brod u. 100 g Butter mit 2,5 g N
86,95 g Fett

Im Kothe wurden **ausgeschieden** 0,96 g N = **38,5 pCt. d. eingenomm. N**
1,1 g Fett = **1,3** „ „ „ **Fettes**

davon 39,4 pCt. Neutralfett
41,2 pCt. Fettsäuren
19,4 pCt. Seifen (auf Fettsäuren berechnet).

Resorbirt wurden also **61,5 pCt. N.**
98,7 pCt. Fett.

Am 20. 5. wurde der Hund getödtet. Der in abdomine verbliebene Rest des Pankreas zeigte sich geschrumpft, von weisslicher Färbung und derber Consistenz. **Im Dünndarminhalt liess sich Trypsin bezw. Trypsinogen nicht nachweisen.**

Hund II. Gewicht 1860 g. Unterbindung der Pankreasgänge (Haupt- und Nebengang) am 6. 4.

13. 4. 1. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erhielt
250 g Brod u. 100 g Butter mit 3,5 g N
82,29 g Fett

Im Kothe wurden **ausgeschieden** 0,64 g N = **18,4 pCt. d. eingenomm. N**
1,23 g Fett = **1,5** „ „ „ **Fettes**

davon 60,6 pCt. Neutralfett
30,3 pCt. Fettsäuren
9,0 pCt. Seifen (auf Fettsäuren berechnet).

Resorbirt wurden also **81,6 pCt. N**
98,5 pCt. Fett.

23. 4. 2. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erh. 2000 g Milch mit 8,0 g N
52,0 g Fett

Im Kothe wurden **ausgeschieden** 0,53 g N = **6,6 pCt. d. eingenomm. N**
1,15 g Fett = **2,2** „ „ „ **Fettes**

davon 39,8 pCt. Neutralfett
45 pCt. Fettsäuren
15,2 pCt. Seifen (auf Fettsäuren berechnet).

Resorbirt wurden also **93,4 pCt. N**
97,8 pCt. Fett.



30. 4. 3. Ausnutzungsversuch.

Der Hund erh. 250 g Fleisch mit 8,6 g N
6,38 g Fett

Im Kothe wurden **ausgeschieden** 0,61 g N = **7,1 pCt. d. eingenomm. N**
0,92 g Fett = **14,4** „ „ „ **Fettes**

davon 59,3 pCt. Neutralfett
16,7 pCt. Fettsäuren
24,0 pCt. Seifen (auf Fettsäuren berechnet).

Resorbirt wurden also **92,9 pCt. N**
85,6 pCt. Fett.

Am 7. 5. wurde der Hund getödtet. Auch hier war das Pankreas atrophisch und sclerosirt, **auch hier liess sich Trypsin bezw. Trypsinogen im Dünndarminhalt nicht nachweisen.**

Nachstehend eine tabellarische Uebersicht über die in meinen Versuchen gefundenen Werthe:

		Art der Nahrung	Resorption in pCt. von		Bemerkungen
			N	Fett	
Hund I.	Versuch 1	Milch	85,7	92,0	
	„ 2	Brot u. Butter	63,3	98,7	
	„ 3	Fleisch	93,9	91,2	
	„ 4	Milch	93,9	97,6	Nach theilweiser Exstirpation des Pankreas
	„ 5	Brot u. Butter	61,5	98,7	
Hund II.	„ 1	Brot u. Butter	81,6	98,5	
	„ 2	Milch	93,4	97,8	
	„ 3	Fleisch	92,9	85,6	

Abgesehen von einzelnen Ungleichheiten in der Ausnutzung, die auf die Verschiedenheit der gereichten Nahrungsmittel (Fleisch, Milch, Brot, Butter) zurückzuführen sind und die man auch bei Versuchen an normalen Individuen findet, liegen die Resorptionswerthe ungefähr im Bereiche der Norm und decken sich mit den von Brugsch in seinen oben angeführten Versuchen gefundenen.

Die relativ hohen N-Verluste bei den Versuchen Hund I, 2 und 5 und Hund II 1 dürften darauf zurückzuführen sein, dass hier jedesmal Brot und Butter gegeben wurde und dass bei dieser voluminösen, aber N-armen Kost die N-Ausgabe schon durch die Darmsecrete eine relativ grosse werden muss.

Es war also sowohl bei Brugsch's wie bei meinen Versuchen die Resorption im Allgemeinen eine normale, obwohl der Pankreassaft im Darme fehlte. Dass dies Letztere der Fall war, wird dadurch bewiesen, dass es uns nicht gelungen ist, im Darminhalt des auf der Höhe der Verdauung geschlachteten Thieres Trypsin bezw. Trypsinogen nachzuweisen.

Wir können demnach aus unseren Versuchen den Schluss ziehen, dass das Fehlen des Pankreassaftes im Darme an sich keine Verschlechterung der Resorption bewirkt.

Wir können also auch mit Sicherheit die Behauptung von Hess



zurückweisen, dass nur dann die Resorption intact sei, wenn der eine oder der andere Gang noch erhalten und so die Gelegenheit zur Absonderung von Pankreassaft in den Darm noch gegeben ist.

Meine Versuche gaben mir sodann Gelegenheit, die Einwirkung der Unterbindung der Pankreasgänge auf die histologische Structur der Drüse näher zu studiren.

Lombroso, der sich in einer Anzahl ausgedehnter Versuche an Hunden mit dieser Frage beschäftigt hat, kommt, wie schon erwähnt, zu dem Schlusse, dass die Ligatur beim Hunde nicht nothwendig zur Sklerose und Atrophie führt, eine Ansicht, die durch die Untersuchungen von Hess widerlegt zu werden scheint. Zur Entscheidung dieser Frage mögen die folgenden Befunde beitragen.

Hund I.

Pars descendens (5 Wochen nach der Ligatur exstirpirt):

Auf dem Querschnitt dieses Theiles der Drüse zeigen sich die centralen Ausführungsgänge erheblich erweitert und von einer Lage neugebildeten Bindegewebes umgeben. Das Parenchym völlig nekrotisch: ohne erkennbare Acinuszeichnung, die Kerne ungefärbt, nur an einigen Stellen eine Andeutung von Kernfärbung. Nur eine kleine Zone am Rande der Drüse zeigt noch annähernd normale Beschaffenheit, doch ist auch hier die Acinuszeichnung verwischt, während die Kerne stellenweise gut gefärbt erscheinen. Keine Karyokinesen. Langerhans'sche Inseln normal.

Pars duodenalis (nach dem Tode, 2 Monate nach der Ligatur, untersucht):

Ausführungsgänge stark erweitert, vermehrte Bindegewebsneubildung um die Gänge herum. Drüsenparenchym total nekrotisch, ohne Andeutung von Acini, Kern- und Protoplasmazeichnung. Stark injicirte Blutgefässe.

Pars lienalis (gleichfalls nach dem Tode untersucht):

Centrale Drüsengänge erweitert und mit einer dicken Lage neugebildeten Bindegewebes umgeben. Drüsenparenchym nur in einer schmalen Zone an der Peripherie erhalten, während das Centrum der Drüse zu nekrotisiren beginnt. (Acinuszeichnung verwaschen, Kerne undeutlich bezw. gar nicht gefärbt.) Einzelne Acini an der Peripherie erscheinen erheblich erweitert. Zwischen den Acini findet sich eine kleinzellige Infiltration. Keine Karyokinesen. Langerhans'sche Inseln deutlich erhalten.

Hund II.

Die Drüse wurde nach dem Tode, 1 Monat nach der Unterbindung, untersucht.

Pars descendens: Auf dem Querschnitt zeigt sich Erweiterung der centralen Gänge und starke Bindegewebsentwicklung. Totale Sklerose des Parenchyms im Centrum; nur in der Peripherie erkennt man einige noch leidlich erhaltene Acini mit schlecht gefärbten Kernen.

Pars duodenalis: Erweiterung der Ausführungsgänge mit starker Bindegewebswucherung. Blutgefässe strotzend gefüllt. Fast totale



Sklerose des ganzen centralen Drüsenparenchyms, nur eine schmale Zone an der Peripherie erhalten. Langerhans'sche Inseln gut erhalten.

Pars lienalis: Centrale Nekrose, Erweiterung der Gänge mit Bindegewebsentwicklung um sie herum. In der Peripherie leidlich erhaltene Acini, deren Lumen etwas erweitert ist. Keine Karyokinesen.

Aus diesen anatomischen Untersuchungen ergiebt sich, dass nach Unterbindung der Gänge bei beiden Drüsen völlig normales Drüsengewebe fast gar nicht mehr zu finden war. Es tritt also nach der Ligatur eine Nekrose des Drüsengewebes ein, die zunächst die centralen Partien ergreift, peripherwärts fortschreitet und von starker Bindegewebsentwicklung gefolgt ist.

Dass bei einzelnen Theilen der von mir untersuchten Drüsen sich an der Peripherie noch gut erhaltene Acini fanden, kann keineswegs auf ein unvollständiges Unterbinden der Ausführungsgänge zurückgeführt, sondern muss damit erklärt werden, dass die Nekrose um einen Gang herum langsam fortschreitet und die peripher gelegenen Partien dadurch, dass sie den geringsten Secretionsdruck auszuhalten haben, am meisten geschont werden.

Als Ursache der Nekrose muss einzig und allein die Unterbindung der Ausführungsgänge angesehen werden, da die Gefässe bei der Operation stets sorgfältig erhalten wurden.

Da eine ganz allgemeine Nekrose in meinen Fällen noch nicht eingetreten war, so besteht allerdings die Möglichkeit, dass die erhalten gebliebenen peripheren Acini noch eine gewisse Leistungsfähigkeit für die innere Secretion besessen haben, indessen können sie nach den oben dargelegten Erfahrungen ein Secret in den Darm hinein unmöglich entleert haben.

Der Ansicht von Lombroso, dass die Unterbindung der Pankreasgänge nicht zur Atrophie führt, vermag ich mich daher nicht anzuschliessen.

Zum Schlusse möchte ich nicht verfehlen, Herrn Dr. Brugsch für die Anregung zu diesen Versuchen sowie für seine Unterstützung bei den Operationen meinen aufrichtigsten Dank zu sagen.



XXXVII.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Halle a. S.

Der Vorgang der Cellulose- und Hemicellulosenverdauung beim Menschen und der Nährwerth dieser Substanzen für den menschlichen Organismus.

Von

Dr. **Hans Lohrisch,**

Specialarzt für Magen-, Darm- und Stoffwechselkrankheiten in Chemnitz, früherem Oberarzt der Klinik.

Nach der agriculturchemischen Analyse besteht die Pflanze aus Wasser, Proteinsubstanz, Fett, stickstofffreien Extractstoffen, Rohfaser und Asche. Während nun bezüglich des Nährwerthes und der Verdaulichkeit der Proteinstoffe, der Fette und eines Theiles der stickstofffreien Extractstoffe, nämlich der Stärke, Zweifel nicht mehr bestehen, lassen einige Bestandtheile der stickstofffreien Extractstoffe und der Rohfaser, nämlich die Hemicellulosen und die Cellulose, in dieser Beziehung noch viele Fragen und Wünsche offen, welche in der vorliegenden Arbeit erörtert werden sollen.

Die Rohfaser, zuerst von Henneberg und Stohmann (1) so benannt, besteht aus der Cellulose und den sogenannten incrustirenden Substanzen, dem Lignin und Cutin. Das gegenseitige Verhältniss dieser Stoffe schwankt naturgemäss je nach der Herkunft der Rohfaser innerhalb gewisser Grenzen, ist aber insofern ein constantes, als die Cellulose stets den Hauptantheil der Rohfaser bildet, während Lignin und Cutin in wesentlich geringerer Menge in der Rohfaser enthalten sind. Erbsenstrohrohfaser z. B. enthält nach König (2) 64 pCt. Cellulose, 30,1 pCt. Lignin und 5,9 pCt. Cutin.

Zu den N-freien Extractstoffen zählt nach E. Schulze (3) von den organischen Pflanzenbestandtheilen alles, was nicht zum Protein, zum Fett und zur Rohfaser gerechnet wird. Demnach schliesst der Begriff „N-freie Extractstoffe" eine grosse Anzahl verschiedenartiger Substanzen ein. Es steht fest, dass die N-freien Extractstoffe zum grössten Theil aus Kohlehydraten und verwandten Substanzen bestehen. Wenn wir von andersartigen Bestandtheilen, den organischen Säuren, Gerbstoffen etc. absehen, so können wir nach E. Schulze (3) die Kohlehydrate der N-freien Extractstoffe in 3 Gruppen eintheilen. Diese sind 1. wasserlösliche Substanzen. Hierzu gehören die Zuckerarten (Mono- und Di-

saccharide, Dextrose, Rohrzucker), ferner einige lösliche Polysaccharide, von denen vor allem die Lupeose, eine Hemicellulose, zu nennen ist. 2. In Wasser unlösliche Kohlehydrate, die durch diastatische Fermente unter Zuckerbildung gelöst werden können. Der Hauptvertreter dieser Gruppe ist die Stärke. 3. Kohlehydrate, die in Wasser unlöslich sind und auch durch diastatische Fermente nicht oder nur langsam gelöst werden, jedenfalls nicht unter Bildung von Zucker. Zu dieser Gruppe gehören die sogenannten Hemicellulosen.

Es interessiren uns also in der vorliegenden Arbeit lediglich die Cellulose und die Hemicellulosen, und zwar vom Gesichtspunkte ihrer Verdaulichkeit und ihres Nährwerthes für den thierischen und menschlichen Organismus aus. Ehe ich auf diese Frage näher eingehe, erscheint es mir wünschenswerth, in aller Kürze einen Ueberblick über die Entwicklung der Lehre von den genannten Substanzen, über ihre chemischen Eigenschaften und über das, was bisher beim Menschen und Thier über ihren Nährwerth und ihre Verdaulichkeit bekannt ist, zu geben.

Zunächst einige historische Daten, wobei ich mich theilweise an die Angaben von Reiss (4) halte. Der Begriff Cellulose ist von Payen[1]) im Jahre 1844 eingeführt worden, wobei er von der Ansicht ausging, dass die Cellulose die Muttersubstanz aller pflanzlichen Zellmembranen sei, dass alle pflanzlichen Membranen sich aus derselben chemischen Verbindung $C_6H_{10}O_5$ = Cellulose bildeten und dass sie deshalb sich auch alle chemisch gleich verhalten müssten, z. B. bezüglich der Reaktion auf Jod und Schwefelsäure, wobei er Blaufärbung fand. Nachdem sich auch andere Forscher (vergl. Reiss) in diesem Sinne ausgesprochen hatten, hielt man lange Zeit an dieser Einheitstheorie von der Zusammensetzung der Zellmembranen fest. Durch Nägeli (5) wurde dieser Einheitsbegriff noch mehr erweitert; er liess nämlich jeden Unterschied zwischen Stärke und Cellulose fallen und glaubte, dass Stärkekörner und Zellmembranen lediglich Combinationen verschiedener Kohlehydrate seien, wobei er sich allerdings nur auf mikrochemische Untersuchungen stützte. Fremy (6) war es, der zuerst verschiedene Arten von Pflanzenmembrantheilen unterschied (Cellulosegewebe, Pektosegewebe, Epidermalgewebe); seine Versuchsergebnisse konnten aber Nachprüfungen [Payen (7)] nicht standhalten, so dass seine Ansichten verlassen wurden. Wichtigere Thatsachen waren es, welche die Theorie von der einheitlichen Zusammensetzung der Zellmembranen ins Schwanken brachten. Einmal die Entdeckung von Sachs (8), dass bei der Keimung der Dattelsamen die Verdickungsschichten der Endospermzellen gelöst und verbraucht werden, während die primäre aus Cellulose bestehende Zellmembran erhalten bleibt, ein deutlicher Hinweis darauf, dass die Verdickungsschichten und die primären Zellmembranen stofflich verschieden sein müssen. Sodann konnte Frank (9) 1866—1867 auf Grund mikrochemischer Untersuchungen, welche sich auf die verdickten Wandungen des Endosperms und der Cotyledonen einer Anzahl von Pflanzensamen bezogen, beobachten, dass diese Verdickungsschichten sich

1) Mémoires sur les développements des végétaux cit Reiss (4).

31*



schon mit Jod allein blau färbten, während dies die reine Cellulosemembran nicht thut, wiederum ein Fingerzeig, dass hier doch wohl chemische Unterschiede zwischen der eigentlichen Cellulose und den Verdickungsschichten bestehen. Noch wichtigere Aufschlüsse brachte die Entdeckung, dass die verschiedenen Bestandtheile der Zellwandungen sich gegen verdünnte Mineralsäuren in der Hitze ganz verschieden verhielten. Schon 1867 findet sich bei Nägeli und Schwendener (10) ein Hinweis darauf, dass die Cotyledonen gewisser Pflanzen in Säuren leicht löslich sind. 1869 berichtete Siewert (11), dass er beim Kochen von Lupinensamen mit 1-procentiger Schwefelsäure eine beträchtliche Zuckermenge in Lösung erhielt. Die zuckerbildende Substanz bezeichnete Siewert als „verwerthbare Cellulose". A. Beyer (12) und Eichhorn (13) entdeckten in den Jahren 1869/71 in den Lupinensamen ein in Wasser, Alkohol und verdünnten Säuren lösliches Kohlehydrat, ohne dessen Natur genauer festzustellen. Nun finden sich erst seit 1882 wieder genauere Angaben über diese in verdünnten Säuren löslichen Kohlehydrate. In diesem Jahre berichtete Müntz (14) über ein in den Luzernesamen enthaltenes Kohlehydrat, welches in Wasser und Alkohol löslich war und beim Kochen mit verdünnten Mineralsäuren Galactose lieferte. Er bezeichnete dieses Kohlehydrat, welches er rein darstellen konnte, als „la galactine". 1884 gewann Bauer (15) aus dem Agar-Agar durch Hydrolyse reichliche Mengen eines Zuckers mit den Eigenschaften der Galactose. Es gelang ihm nicht, die Muttersubstanz des Zuckers rein darzustellen; er nannte sie Galactin und identifizirte sie mit der Müntz'schen „galactine". Von Wichtigkeit war auch das, was über den Einfluss von Natronlauge auf die Zellwandbestandtheile bekannt wurde. Wieler (16) fand, dass durch Natronlauge aus Hölzern je nach der Concentration der Lauge verschiedene Cellulosen gelöst wurden, und Koch (17) gelang es andererseits, mit Natronlauge das Holzgummi zu extrahiren, welches nach seinen chemischen Eigenschaften von der Cellulose getrennt werden muss. Nachdem W. Hoffmeister (18) die Angaben Wieler's und Koch's bestätigt hatte, stand es fest, dass Natronlauge nicht nur Cellulose, sondern auch ihr chemisch verwandte Substanzen löst.

Durch alle diese Thatsachen wurde es immer wahrscheinlicher, dass die Zellwandung in ihren verschiedenen Schichten nicht aus einer einheitlichen Substanz besteht. Zur definitiven Klärung der Frage haben aber hauptsächlich erst die seit 1886 veröffentlichten Untersuchungen von E. Schulze und seinen Schülern und von Reiss (4) beigetragen. Anknüpfend an die Arbeiten von Beyer und Eichhorn (12, 13) berichtete E. Steiger (19), einer der Mitarbeiter von Schulze, 1886 über das Vorkommen eines wasserlöslichen beim Kochen mit Säure Galactose liefernden Kohlehydrates in den Lupinensamen, welches er als Galactan bezeichnete. Da dieses Galactan stärkere Rechtsdrehung zeigte, als das Müntz'sche, nannte er es β-Galactan und schlug für das Müntz'sche den Namen α-Galactan vor. 1887 berichteten Schulze und Steiger (20), dass in den Lupinensamen neben dem β-Galactan noch ein anderes wasserunlösliches Kohlehydrat vorkommt, welches beim



Kochen mit dünnen Säuren ebenfalls Galactose liefert. Dieses Kohlehydrat nannten die Autoren Paragalactin. Einen eingehenden Bericht über β-Galactan[1]) und Paragalactin liessen sie 1889 folgen (21, 22). Im gleichen Jahre stellte Reiss (4) aus dem dickwandigen Endosperm des Steinnusssamens eine Zuckerart her, die er Seminose nannte und in der er ein neues Kohlehydrat entdeckt zu haben glaubte. Dieser Zucker wird seiner Ansicht nach aus dem Theil der Cellulose, der bei der Keimung der Samen verbraucht wird, also aus den Verdickungsschichten, gebildet. Er nannte diesen Celluloseanteil „Reserve-Cellulose“ und unterschied damit die Verdickungsschichten als Reserve-Cellulose von der gewöhnlichen lediglich als Stützgerüst gebrauchten Cellulose. Wie Emil Fischer und J. Hirschberg (23) noch in demselben Jahre zeigen konnten, ist die Seminose identisch mit der Mannose. Schulze, Steiger und Maxwell (24) waren dann von den Lupinensamen zur Untersuchung anderer Pflanzensamen übergegangen und fanden auch in den Samen der Sojabohne, der Erbse, Wicke, Ackerbohne, Kaffeebohne, ferner in den Dattelkernen, den Cocos- und Palmenkuchen Paragalactin oder, wie sie es mit Tollens (25) nannten, Paragalactan. Sie fanden noch andere Zuckerarten (Pentosen, Mannose), welche gleichzeitig mit Paragalactan in den verschiedenen Samen vorkommen können.

Hatte man bisher, mit Ausnahme vom Agar-Agar, nur die Samen der Pflanzen auf Kohlehydrate untersucht, so zeigten nun Schulze und Steiger (26), dass auch in den grünen Pflanzen selbst ähnliche in Wasser unlösliche Kohlehydrate vorkommen, die bei der Hydrolyse Zucker liefern. Sie fanden in Rothklee und Luzernepflanzen ein Galactose lieferndes Kohlehydrat, von dem sie es unentschieden liessen, ob es mit dem Paragalactan identisch ist. Hierher gehören auch spätere Beobachtungen Schellenberg's (27), wonach sich im untersten Internodium des Halmes von Molinia coerulea (Besenried) auf den primären Membranen der Parenchymzellen im Herbst eigenthümliche Verdickungsschichten bilden, welche im Frühjahr wieder aufgelöst werden. Bei der Hydrolyse liefern diese Verdickungsschichten nach Schulze und Castoro (28) Lävulose, Dextrose und Xylose. Während bei der Hydrolyse der fraglichen Substanzen äusserst selten Dextrose entstand, lieferte, wie Schulze (29) zeigte, die reine Cellulose stets und fast ausschliesslich Dextrose.

Es machte sich nun bald das Bestreben geltend, die verschiedenen Zucker liefernden Substanzen zu classificiren. Schulze (24) wendete sich gegen die Reiss'sche Bezeichnung löslicher Zellwandbestandtheile als „Reserve-Cellulose“. Er wollte unter Cellulose nur den Antheil der Zellwand verstehen, der die typischen Cellulose - Reactionen giebt. Die übrigen Kohlehydrate, welche sämmtlich durch dünne Mineralsäuren in Zucker überführt werden, fasste er zunächst unter dem Namen „paragalactanartige Substanzen“ zusammen. Ferner hielt er es für

1) Da sich später herausstellte, dass in dem β-Galactan noch andere Zuckerarten, nämlich Fruktose und noch ein anderes nicht näher bekanntes Kohlehydrat enthalten waren, wurde es als Lupeose (22) bezeichnet.



zweckmässig (29), die einzelnen Zellwandbestandtheile durch die beim Kochen mit verdünnten Säuren aus ihnen erhaltenen Glukosen namentlich zu charakterisiren, so dass also Xylose aus Xylan, Galactose aus Galactan u. s. w. entstehen würden, wobei man noch durch Bezeichnung mit α, β resp. „meta" und „para" feinere chemische und physikalische Unterschiede andeuten kann. Für die ganze Gruppe der paragalactanartigen Substanzen schlug er 1892 den Namen **Hemicellulosen** (29) vor.

Bei der weiteren Untersuchung zahlreicher Samen und grüner Pflanzen, die E. Schulze und seine Mitarbeiter ausführten, hat sich gezeigt, dass von den Zuckerarten am häufigsten Pentosen (Arabinose, Xylose) und Hexosen (Galactose) gefunden wurden, dass demnach die verbreitetsten Hemicellulosen die Pentosane und Hexosane sind. Die folgende, E. Schulze (3) entnommene Tabelle giebt hierüber Aufschluss.

No.	Versuchsobjecte	Bezeichnung der bei der Hydrolyse erhaltenen Glukosen
1	Samen der gelben Lupine .	Galactose und eine Pentose (Arabinose?)
2	„ „ blauen Lupine .	Galactose und Arabinose
3	„ „ behaarten Lupine	Galactose und Arabinose
4	„ „ Erbse	Galactose
5	„ „ Wicke	Galactose
6	„ „ Ackerbohne . .	Galactose
7	„ „ Sojabohne . .	Galactose
8	„ „ Kaffeebaums . .	Galactose und Mannose
9	„ „ Capuzinerkresse	Galactose, Dextrose und Xylose
10	„ „ Pfingstrose . .	Galactose und eine Pentose
11	„ „ Dattel	Galactose und Mannose
12	Cocosnusskuchen	Galactose (und Mannose?)
13	Palmkernkuchen	Galactose und Mannose
14	Sesamkuchen	Mannose und Arabinose
15	Weizenkleie	Arabinose und Xylose
16	Roggenkleie	Arabinose und Xylose
17	Maiskleie	Xylose
18	Unterstes Internodium des Halmes des Besenrieds .	Dextrose, Fluctose (?) und Xylose
19	Rothkleepflanzen	Galactose
20	Luzernepflanzen	Galactose

Im Laufe der Jahre sind diese Untersuchungen an zahlreichen anderen Pflanzen weitergeführt worden, welche hier aufzuzählen zu weit führen würde. Erwähnen will ich noch, dass König und Bettels (30) auch die Meeresalgen auf ihren Gehalt an Hemicellulose geprüft haben und in ihrer Arbeit eine grössere Tabelle darüber geben. Es zeigt sich auch hier das überwiegende Vorkommen der Pentosen und der Galactose. Ferner hat Karl Müller (31) die Grünalgen, Flechten und Moose auf ihren Hemicellulosegehalt untersucht und auch hier hauptsächlich Pentosen und Galactose gefunden. Aus demselben Jahre stammen die ausgedehnten Untersuchungen Ulander's (32) wie über die Kohlehydrate der Flechten. Seitdem ist den grundlegenden Schulze'schen Arbeiten etwas principiell Neues auf dem Gebiete der Chemie der Hemicellulosen und Cellulose nicht hinzugefügt worden, sodass ich den historischen Ueberblick hiermit abschliessen kann.

Schon aus dem Vorstehenden geht hervor, dass es von jeher grosse

Schwierigkeiten gemacht hat, exacte Unterschiede zwischen den einzelnen Hemicellulosen und der Cellulose zu machen. Dass es auch heute noch nicht möglich ist, in jedem Falle eine sichere Entscheidung zu treffen, ist bei der Fülle der vorkommenden Hemicellulosen und ihrer Zuckerarten, über die man sich in v. Lippmann's Chemie der Zuckerarten (33) vorzüglich orientiren kann, verständlich. Auch der folgende kurze Ueberblick über die chemischen Eigenschaften der Hemicellulosen und der Cellulose wird darthun, dass oft fliessende Uebergänge zwischen den einzelnen Formen bestehen. Da es unmöglich ist, auf alle Arten der Hemicellulosen im Rahmen der vorliegenden Arbeit einzugehen, wird im folgenden immer nur von den wichtigsten, den Pentosanen und Hexosanen, die Rede sein.

Makro- und mikrochemisches Verhalten der Hemicellulosen und der Cellulose.

Löslichkeit in Wasser. Cellulose ist nach den Angaben aller Autoren weder in kaltem noch in heissem Wasser löslich. Die Hemicellulosen sind zum Theil in Wasser löslich, so z. B. das β-Galactan von E. Steiger (19), welches später Lupeose genannt wurde. Schulze und Castoro (34) kochten einen Paragalactan und Araban enthaltenden Rückstand von Lupinensamen mit Wasser, liessen erkalten und liessen dann unter Toluolzusatz 5—6 Tage bei 35—40° stehen. Dabei gingen 9,4 pCt. Hemicellulose in Lösung. In kaltem Wasser konnten sie keine Lösung erzielen. Schulze, Steiger und Maxwell (24) konnten durch Erhitzen von Paragalactan im Dampftopf 2 Stunden lang bei $1^1/_2$—2 Atmosphären Druck einen Theil des Paragalactans auflösen.

Verhalten gegen Laugen. W. Hoffmeister (35) unterschied lösliche und unlösliche Cellulose nach ihrem Verhalten gegen verdünnte Natronlaugen verschiedener Concentration. Cellulose ist demnach in dünner Natronlauge in geringem Grade löslich. Späterhin aber modificirte er (36) diese Ansicht insofern, als nicht alles, was er durch Natronlauge gelöst hatte, zur Cellulose zu rechnen war, sondern z. Th. zum Holzgummi (Xylan) gehörte.

Auch die übrigen Hemicellulosen ausser Xylan sind in verdünnter Natronlauge löslich. Bei Extraction der Internodien von Molinia, welche Xylan, Dextran und Lävulan enthalten, löst sich in 0,05 procentiger (28) Natronlauge ein Theil der Hemicellulose. Unter der Einwirkung kalter 5 procentiger Natronlauge beobachteten Schulze und Castoro (34) Quellung und Auflösung eines grossen Theiles eines paragalactoarabanhaltigen Rückstandes aus Lupinensamen. Die Einwirkung kochender 10 und 5 procentiger Kalilauge auf Paragalactan prüften Schulze, Steiger und Maxwell (24) und fanden auch hier Lösung. Bei einstündigem Erhitzen mit Aetzkali löst sich nach Schulze (37) der grösste Theil von Xylan, allerdings nicht alles. Cellulose dagegen wird nach Hoppe-Seyler (38) durch Aetzkali, in wenig Wasser gelöst, nicht wesentlich angegriffen. Xylan wird auch durch 5 procentige Natronlauge gelöst [Schulze (29)].

Verhalten gegen Säuren. Eine der hervorstechendsten Eigen-



schaften der Hemicellulosen, wichtig auch insofern, als sie allen Hemicellulosen zukommt, ist ihr Verhalten gegen verdünnte Mineralsäuren. Wie erwähnt, hatte schon Siewert (11) beim Kochen mit 1 procentiger Schwefelsäure die Beobachtung gemacht, dass dabei Zucker gebildet wurde. Alle späteren Autoren, die sich mit dieser Frage beschäftigt haben, haben dies bestätigt und als Muttersubstanz des Zuckers die Hemicellulosen erkannt. Es ist dies diejenige Eigenschaft der Hemicellulosen, durch die sie sich wesentlich von der Cellulose unterscheiden. Für die Menge des zu erhaltenden Zuckers ist die Dauer des Kochens von Einfluss. Schulze und Castoro (39) kochten die Hemicellulosen der Internodien von Molinia mit 1 procentiger Schwefelsäure; es lösten sich dabei nach 1 Stunde Kochen 38 pCt., nach 2 Stunden Kochen 40,8 pCt. der Hemicellulosen. Ferner kochten Schulze und Castoro (34) Paragalactoaraban mit $1^1/_4$ procentiger Schwefelsäure; nach 1 Stunde Kochen waren 93,92 pCt., nach 2 Stunden Kochen 94,29 pCt. der Hemicellulosen gelöst. 3 procentige Schwefelsäure ist nach Schulze, Steiger und Maxwell (24) ein gutes Lösungsmittel für Paragalactan. Ein gleich gutes Lösungs- und Verzuckerungsmittel ist dünne Salzsäure. 0,1 procentige Salzsäure, unter Toluolzusatz bei 40° auf Paragalactan einwirkend, löst in 5 Tagen 88,8 pCt., in 6 Tagen 91,5 pCt. der Hemicellulosen (34). Nach Mittheilung von Schellenberg (27) quellen die Hemicellulosen der Moliniainternodien in 50 procentiger kalter Salzsäure auf und lösen sich rasch, sind aber auch in kochender 5 procentiger Salzsäure schnell löslich. Paragalactan wird ferner durch kochende 1 procentige Salzsäure und kalte 10 procentige Salzsäure (24) gelöst. Beim Verzuckern der Hemicellulosen mit Säuren muss man sich aber immer folgendes vergegenwärtigen, worauf Schulze (3) aufmerksam macht: Man erhält dabei fast niemals die der Theorie nach zu erwartende Zuckermenge vollständig. Die Umwandlung der Hemicellulosen in Zucker, die Inversion, vollzieht sich bei den verschiedenen Arten mit verschiedener Geschwindigkeit. Die hydrolytische Spaltung ist kein glatt verlaufender Process, sondern neben der Inversion tritt in geringem Grade eine Wirkung entgegengesetzter Art, eine sogen. Reversion, ein. Bei längerem Erhitzen mit verdünnter Salzsäure und Schwefelsäure werden die Zucker nach und nach wieder zerstört, besonders gern der Fruchtzucker. Darum ist es häufig sehr schwer, gut übereinstimmende Resultate zu bekommen, wie ich auch selbst häufig erfahren habe. So ist es wohl auch zu erklären, dass Saiki (40) in vielen Fällen nach 3—5 stündigem Kochen von Algen mit 2 procentiger Salzsäure wesentlich geringere Zuckerwerthe fand als nach einstündigem Kochen: Agar-Agar gab z. B. nach 1 Stunde 64,1 pCt., nach 3 Stunden 49,5 pCt., nach 5 Stunden 46,3 pCt. Zucker.

Auch organische Säuren vermögen Hemicellulosen zur Lösung zu bringen, z. B. löst Eisessig (29) bei 12 stündigem Kochen bei 90° Paragalactan reichlich auf, die Lösung giebt aber Zuckerreaktion erst nach Zusatz von Salzsäure und nochmaligem mehrstündigen Kochen. In derselben Weise wirkt heisse 10 procentige Weinsäurelösung auf Paragalactan (24).

Hiergegen ist nun die Cellulose in verdünnten Mineralsäuren so gut



wie unlöslich, wenn auch beim Kochen mit verdünnten Säuren ganz geringe Mengen in Lösung gehen mögen. Eine Hydrolyse der Cellulose ist, wie Schulze (29) nachgewiesen hat, nur möglich unter Anwendung concentrirter Mineralsäuren. Wenn man einen Theil Cellulose mit fünf Theilen concentrirter Schwefelsäure und 1,7 Theilen Wasser 24 Stunden stehen lässt, verdünnt und filtrirt und das Filtrat kocht, so erhält man in allen Fällen Traubenzucker. Nur aus der Cellulose der Kaffeebohne und des Sesam- und Kokoskuchens wurde neben Traubenzucker auch Mannose erhalten. Man unterscheidet demnach Dextrosocellulose und Mannosocellulose, welche sich in ihren sonstigen chemischen Eigenschaften völlig gleichen.

Verhalten gegen Oxydationsmittel. Sehr wenig widerstandsfähig sind die Hemicellulosen gegen Oxydationsmittel. Salpetersäure vom spec. Gewicht 1,15, mit Paragalactan im Wasserbad erwärmt, löst resp. zerstört einen Theil der Hemicellulose unter Entwicklung rother Dämpfe und Schleimsäurebildung (29). Das Lifschütz'sche (41) Gemisch verdünnter Schwefelsäure und Salpetersäure wirkt schon in der Kälte zerstörend auf die Hemicellulosen, ebenso das Salzsäure-Kaliumchloratgemisch der Hoffmeister'schen Chlorgemischmethode (18). Nach meinen Erfahrungen, die ich bei Anwendung der Cellulosemethode von Simon-Lohrisch (42) auf Hemicellulosen gesammelt habe, wirkt auch 30proc. Wasserstoffsuperoxyd zerstörend auf Hemicellulosen.

Verhalten gegen Alkohol. Lupeose ist in heissem Alkohol löslich (22). Im übrigen dient der Alkohol als Fällungsmittel für gelöste Hemicellulosen und Cellulose. Xylan z. B. wird aus alkalischer Lösung durch Alkohol gefällt [Schulze (29)], aber auch die übrigen Hemicellulosen. Die in 5proc. Natronlauge lösliche Cellulose wird nach Hoffmeister (35) durch Alkohol ebenfalls quantitativ gefällt.

Verhalten gegen Kupferoxydammoniak. Anfänglich schrieb man nur der Cellulose die Eigenschaft zu, in Kupferoxydammoniak löslich zu sein [Hoffmeister (18)]. Auch E. Schulze war zunächst dieser Ansicht (24). Es stellte sich später aber heraus, dass auch die Hemicellulosen, wenigstens zum Theil, in Kupferoxydammoniak löslich sind [Schulze (29)]. Aehnliche Beobachtungen machte Reiss (4).

Verhalten gegen Jodchlorzink- und Jodschwefelsäure. Wässrige oder alkoholische Jodlösung und Jodjodkalilösung giebt nach Schellenberg (27) keine Blaufärbung mit Cellulose oder Hemicellulose. Dagegen färben Jodchlorzink und Jodschwefelsäure Cellulose und Hemicellulosen ohne Unterschied blau resp. violett, in stärkerer oder geringerer Intensität. Dies zeigten Schellenberg (27), ferner Schulze und Castoro (34) für das Paragalactoaraban und für die Reiss'sche Reservecellulose.

Die Hemicellulosen unterscheiden sich demnach von der Cellulose zwar nur in wenigen, aber doch so charakteristischen Punkten, dass man auf Grund dieser Unterschiede sehr wohl eine scharfe Trennung zwischen Hemicellulosen und Cellulose vornehmen kann. Am geeignetsten erscheint noch immer der Vorschlag von Schulze (29, 37), die Zellwandbestandtheile, die sich in heissen verdünnten Mineralsäuren nicht

lösen, sich andererseits aber in concentrirten Säuren lösen und dabei Dextrose resp. Mannose liefern, zur Cellulose zu rechnen, Hemicellulosen aber die Zellwandbestandtheile zu nennen, die in verdünnten Säuren löslich sind und dabei verschiedene Zuckerarten, aber nicht oder fast nie Dextrose liefern. Die Reiss'sche Reservecellulose (Seminose = Mannose) würde zu den Hemicellulosen zu rechnen und die Abtrennung einer Rubrik „Reservecellulose" damit überflüssig sein. Dass es trotzdem nicht in jedem Fälle leicht sein wird, eine exacte Unterscheidung zu treffen, zeigt das Beispiel des Xylans, welches nach Schulze (37) in verschiedenen Modificationen vorkommt, die zum Theil heissen verdünnten Mineralsäuren widerstehen, aber keine Dextrose, sondern Xylose liefern. Chemisch stellt die Cellulose nach Schulze (29) ein Anhydrid der Dextrose, die Hemicellulosen polymere Anhydride der übrigen Zuckerarten dar.

Die Methoden der quantitativen und qualitativen Bestimmung und Darstellung der Cellulose und der Hemicellulosen.

Bezüglich der Methoden der quantitativen Cellulosebestimmung kann ich auf meine frühere Arbeit (43) verweisen. Daselbst findet sich eine genaue Zusammenstellung der Methoden.

Nachzutragen ist noch eine Methode von Lifschütz (41): Cellulosehaltiges Material wird mit einem Gemisch von 1 Vol. conc. Schwefelsäure und 3 Vol. Salpetersäure vom spec. Gewicht 1,4 übergossen und sich längere Zeit selbst überlassen. Es bleibt dann die Cellulose als eine hellgelbe Masse zurück, die abfiltrirt, gewaschen, mit verdünnter Sodalösung gekocht, wiederum filtrirt und gewaschen wird.

Ferner ist von König (2) 1907 ein neues Verfahren zur quantitativen Cellulosebestimmung angegeben worden: 3 g lufttrockene Substanz werden mit 200 g Glycerin von 1,23 spec. Gewicht, welches 20 g conc. Schwefelsäure im Liter enthält, bei 133—137 ° gekocht. Man lässt erkalten, verdünnt die gekochte Masse auf ca. 500 ccm, kocht nochmals auf und filtrirt heiss durch Asbest in einem Gooch'schen Tiegel. Der Rückstand wird mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen, dann mit dem Asbest in ein etwa 800 ccm fassendes Becherglas gebracht und mit ca. 150 ccm chemisch reinem 3 gewichtsproc. Wasserstoffsuperoxyd und 10 ccm 24 proc. Ammoniak versetzt und ca. 12 Stunden stehen gelassen. Dann werden 10 ccm 30 proc. Wasserstoffsuperoxyd zugesetzt, der Zusatz noch einige Male wiederholt, auch noch einige Male 5 ccm 24 proc. Ammoniaks zugegeben, bis die Masse weiss geworden ist. Dann erwärmt man 2 Stunden im Wasserbad und filtrirt wieder durch Asbest. Der gewaschene Rückstand wird sammt dem Asbest mit 75 ccm Kupferoxydammoniak erwärmt, dann durch einen Gooch'schen Tiegel filtrirt. Das Filtrat wird mit 300 ccm 80 proc. Alkohol versetzt und stark gerührt. Hierdurch scheidet sich die Cellulose in grossen Flocken quantitativ wieder aus. Sie wird auf dem Filter gesammelt, gewogen und verascht.

Das König'sche Verfahren liefert jedenfalls sehr reine Cellulose, ist aber doch sehr zeitraubend, der alte Uebelstand der meisten Cellulosebestimmungs-Methoden. Ich habe bisher immer mit dem von Simon und mir (42, 43) angegebenen Verfahren gearbeitet und bin damit sehr zufrieden. Wenn König (2) gegen die Methode Bedenken äussert, weil gelöste Stärke durch den Alkohol wieder ausgefällt werden könnte, so hat dies zunächst keine Bedeutung für die Untersuchung menschlicher



Fäces, für die die Methode ursprünglich gedacht war. In den menschlichen Fäces sind so minimale Stärkereste vorhanden, dass hierdurch Fehler nicht bedingt werden können. Ich wende die Methode aber nicht nur für die Untersuchung menschlicher Excremente an, sondern auch für Cellulose-Bestimmungen in Thierkoth und allen möglichen pflanzlichen Objekten, gleichviel, ob sie sehr stärke- oder hemicellulosereich sind. Stärke und Hemicellulose werden durch das schmelzende Alkali und durch den Zusatz von Wasserstoffsuperoxyd doch wohl nicht nur gelöst, sondern direkt zerstört, zumal so geringe Mengen, wie sie für gewöhnlich bei unserer Methode zur Verwendung kommen. Ich schliesse dies aus dem Verhalten sehr hemicellulosereichen Materials und reiner Stärke wenn man diese Stoffe nach unserer Methode behandelt. Wenn ich die Methode an Agar-Agar ausführte, so erhielt ich in gut übereinstimmenden Versuchen einen Rückstand von 0,6 pCt., der sich mikrochemisch als Cellulose erwies, während die überaus reichlich vorhandene Hemicellulose des Agars durch den Alkohol aus der stark alkalischen Lösung nicht ausgefällt wurde.

Versuche mit reiner Stärke verliefen folgendermaassen:

	I.	II.
Zur Verwendung kamen:	1,0912 g Stärke (Trockensubstanz)	0,8279 g Stärke
Rückstand nach Abzug von Asche:	0,0011 = 0,1008 pCt.	0,0008 = 0,0966 pCt.

Dieser minimale Rückstand gab mit Jodchlorzink Violettfärbung, aber keine Blaufärbung mit starker Jodjodkalilösung.

Uebrigens haben wir in unserer ersten Publication (42) den Vorschlag gemacht, sehr stärkereiche Substanzen vorher mit Diastase zu behandeln. Man würde die Methode auch nicht wesentlich erschweren und verlängern, wenn man ein $1^1/_2$stündiges Kochen mit 2procentiger Salzsäure einschalten würde. Doch ist dies — wie gesagt — bei der gewöhnlichen Verwendung sehr kleiner Mengen Materials (1—2 g) nicht nöthig. Nur für den Fall, dass man mit unserer Methode grössere Mengen reiner Cellulose herstellen nnd dazu grosse Mengen (100 g) Material auf einmal verarbeiten will, würde ich rathen, eine Kochperiode mit 2procentiger Salzsäure einzuschalten, weil es bei Anwendung so grosser Mengen Materials möglich wäre, dass hierbei das schmelzende Alkali und das Wasserstoffsuperoxyd nicht auf alle Theile des Materials so gleichmässig einwirken könnte, wie bei Anwendung von nur 1—2 g. In der That habe ich bei Anwendung so grosser Mengen nach Kochen mit Salzsäure in dem salzsauren Filtrat öfters Zuckerreaktion nachweisen können, was mir bei Verwendung kleiner Mengen Materials nie möglich war.

Kleiber (44) hat bei einer vergleichenden Nachprüfung einiger Cellulose-Methoden [Weender Verfahren, F. Schulze, Hoffmeister's Chlorgemisch-Methode, Lange (vergl. 43)] nicht immer übereinstimmende Resultate erzielt und schlägt als Verbesserung vor, bei den einzelnen Methoden einen Kochprozess mit $1^1/_4$procentiger Schwefelsäure einzuschieben. Er hat den Versuch gemacht, die Zellwandbestandtheile

(Hemicellulosen + Cellulose + Inkrusten) insgesammt zu bestimmen. Dazu behandelte er ca. 3 g Substanz mit 0,15 oder 0,42procentiger Kalilauge 2—3 Tage. Wenn reichlich Stärke vorhanden war, liess er vor der Kalilauge einen wässerigen Malzauszug einwirken. Dann wurde filtrirt, mit Alkohol und Aether gewaschen, Protein uud Asche abgezogen. Der Rückstand besteht aus den Zellwandbestandtheilen.

Um die gesammte Hemicellulosenmenge in einer pflanzlichen Substanz zu ermitteln, kochte Kleiber die in der eben beschriebenen Weise isolirten Zellwandbestandtheile noch mit $1^1/_4$procentiger Schwefelsäure und bestimmte durch Wägung unter Abzug von Protein und Asche, wie viel Substanz durch das Kochen in Lösung gegangen war. Der Gewichtsverlust entspricht der Hemicellulosenmenge. Das Verfahren ist, wenn man vorher erst die Zellwandbestandtheile rein darstellen will, offenbar ein sehr umständliches und zeitraubendes und ist ausserdem, wie Kleiber selbst angiebt, ungenau.

Ein anderer Weg, die Gesammtmenge der Hemicellulosen in pflanzlichem Material zu bestimmen, ist der, die Hemicellulosenmenge durch die Menge des bei der Hydrolyse entstehenden Zuckers auszudrücken. Auch diese Methode leidet aber an Ungenauigkeiten, weil — wie schon oben auseinander gesetzt — das Kochen mit Säure kein gleichmässig verlaufender Process ist.

Weit exakter sind die Methoden zum qualitativen Nachweis der einzelnen Hemicellulosen durch Darstellung und Bestimmung ihrer Zucker. Es handelt sich dabei darum, die Zucker krystallisirt darzustellen, ihren Schmelzpunkt, ihren Drehungswinkel und ihre Osazone zu untersuchen. Man verfährt dabei etwa in der Weise, wie z. B. Schulze, Steiger und Maxwell (24) ihren paragalactanhaltigen Rückstand untersuchten: Das Material wird mit 1—2procentiger Schwefelsäure oder Salzsäure ca. 1 Stunde lang gekocht. Die von dem Ungelösten abfiltrirte Flüssigkeit wird mit der gleichen Menge Wasser verdünnt und zur Vollendung der Verzuckerung noch 2 Stunden lang gekocht. Dann wird sie durch Eintragen von überschüssigem Baryumkarbonat von der Säure befreit und im Wasserbad bei gelinder Wärme bis zum Syrup eingedunstet. Der Syrup wird wiederholt mit absolutem Alkohol ausgekocht. Die alkoholische Lösung wird zum Syrup eingedunstet. Aus dem Syrup krystallisirt der Zucker aus und wird durch Umkrystallisirung aus verdünntem Weingeist gereinigt.

Wenn man einen möglichst hemicellulosereichen und möglichst N-freien Rückstand aus Pflanzentheilen erhalten will (24), extrahirt man die nach Möglichkeit zerkleinerten und getrockneten Pflanzen mit Wasser, Alkohol und Aether. Dann wird zur Entfernung der Eiweisssubstanzen das Material längere Zeit mit dünner Kalilauge behandelt oder mit Pankreassekret verdaut. Aus einem derartigen Rückstand wird dann der Zucker in der eben geschilderten Weise gewonnen.

Im Einzelnen gestaltet sich die Darstellung und Bestimmung der wichtigsten und, wie wir gesehen haben, am häufigsten vorkommenden Hemicellulosen, nämlich der Hexosane und Pentosane, folgendermaassen, wobei ich mich theilweise an die Darstellung bei v. Lippmann (33) halte.



a) Hexosane.

Paragalactan (Paragalactoaraban), kommt in zahlreichen Pflanzensamen vor. Zur Darstellung zieht man die Samen mit Wasser, Alkohol, Aether und 0,2procentiger Kalilauge aus und erhält die Substanz als weisse bis gelbliche feste Masse. Bei der Hydrolyse bekommt man Galactose und eventl. Arabinose.

α-Galactan, wie schon erwähnt, von Müntz (14), im Luzernesamen gefunden, kommt noch vor in den Bohnen, in der Gerste und im Malze. Es sind weisse Knollen von der Formel $C_6H_{10}O_5$. Die wässerige Lösung zeigt Rechtsdrehung: $\alpha_D = + 84{,}6^0$. Bei der Hydrolyse entsteht Galactose.

δ-Galactan, identisch mit einer von Payen (45) aus Meeresalgen gewonnenen Hemicellulose, die er „gélose" nannte. Die Bezeichnung δ-Galactan stammt von Tollens (25). Die Formel ist $C_6H_{10}O_5$. δ-Galactan dreht rechts und giebt bei der Hydrolyse Galactose.

Mannan findet sich in der Hefe, der Presshefe, im Salepschleim, im Johannisbrot und in zahlreichen anderen Pflanzen. Man erhält Mannan aus Hefe durch Kochen mit Kalkmilch, entkalkt mit Ammoniumoxalat und fällt das Mannan mit 96procentigem Alkohol aus dem Filtrat. Dieses Mannan hat die Formel $C_6H_{10}O_5$, dreht rechts, $\alpha_D = + 283{,}7—287{,}6^0$ und giebt bei der Hydrolyse Mannose.

Lupeose, früher für β-Galactan gehalten, kommt im Lupinensamen vor. Sie lässt sich aus den Samen durch 80procentigen Alkohol extrahiren. Der Auszug wird durch Gerbsäure, Bleizucker und Phosphorwolframsäure gereinigt, die Lupeose durch absoluten Alkohol gefällt. Sie ist ein weisses amorphes hygroskopisches Pulver von der Formel $(C_{12}H_{22}O_{11})_2$. Sie dreht rechts, $\alpha_D = + 148{,}75^0$. Bei der Hydrolyse erhält man 50 pCt. Galactose und 50 pCt. eines Gemisches von Fruktose mit einem anderen rechtsdrehenden Zucker.

Die genannten Hemicellulosen sind noch durch eine gemeinsame Gruppenreaktion gekennzeichnet; sie geben beim Erwärmen mit Salpetersäure Schleimsäure (46).

Der aus ihnen hauptsächlich entstehende Zucker, die Galactose, hat folgende Eigenschaften: Formel $C_6H_{12}O_6$. Die Krystalle schmelzen bei 161—162⁰. $\alpha_D = + 81{,}37^0$. Die Galactose zeigt Birotation. Sie ist nach C. Neuberg (47), v. Lippmann (33) und Fischer und Thierfelder (48), entgegen zahlreichen gegentheiligen Angaben, mit den meisten Hefearten vergährbar. Beim Erhitzen mit Salpetersäure entsteht Schleimsäure. Bei Behandlung mit Brom entsteht Galactonsäure, welche wiederum ein charakteristisches Cadmiumsalz liefert. Ferner wird die Galactose an den Eigenschaften ihres Phenylhydrazons und Osazons erkannt.

b) Pentosane.

Araban wird gewonnen durch Erhitzen des von Fett, Protein und Stärke möglichst befreiten und zerkleinerten Untersuchungsmaterials mit dünner Natronlauge oder Kalkmilch. Aus der Lösung wird das Araban durch Salzsäure und Weingeist gefällt. Es ist eine weiche gummöse



Masse von der Formel $C_5H_8O_4$ und zeigt Linksdrehung; $\alpha_D = -123^0$. Bei der Hydrolyse entsteht Arabinose von der Formel $C_5H_{10}O_5$ mit dem Schmelzpunkt 160°. Diese ist rechtsdrehend ($\alpha_D = +104 - 105^0$) und zeigt Multirotation. Sie vergährt nicht. Wichtig für ihre Erkennung ist ihr Bromphenylhydrazon und ihr Osazon, welches in essigsaurer Lösung jedes Drehungsvermögen verliert.

Xylan oder Holzgummi, besonders reichlich im Buchenholz und im Holz verwandter Laubbäume, ferner im Kirschholz und Haferstroh. Es wird aus den zerkleinerten Hölzern gewonnen durch Extraktion mit 4—5 procentiger Natronlauge und Fällung durch 96 procentigen Alkohol, oder man erhitzt das zerkleinerte Material nach Salkowski (49) mit 6 procentiger Natronlauge und fällt das Xylan mit Fehling'scher Lösung aus. Xylan von der Formel $C_5 H_8 O_4$ ist ein fein poröses Pulver. Es ist linksdrehend, $\alpha_D = -80$ bis 84^0. Bei der Hydrolyse entsteht Xylose, welche in schönen weissen Nadeln krystallisirt, rechts dreht ($\alpha_D = +18-20^0$) und keine Hefegährung zeigt. Das essigsaure Osazon der Xylose dreht im Gegensatz zu dem der Arabinose links.

Auch die Pentosane und Pentosen haben Gruppenreaktionen gemeinsam, die zu ihrem qualitativen und quantitativen Nachweis dienen. Eine qualitative Probe ist folgende: Beim Erwärmen einer Pentose mit Salzsäure und Phloroglucin tritt kirschrothe Farbe ein. Hat man es mit Pentosanen zu thun, so bringt man diese erst durch Kochen mit Salzsäure in Lösung und setzt der Lösung Phloroglucin zu, worauf dann ebenfalls Rothfärbung eintritt. Zur quantitativen Bestimmung der Pentosane und Pentosen benutzt man die von Tollens und seinen Mitarbeitern (46) gefundene Eigenschaft, beim Destilliren mit 12 procentiger Salzsäure Furfurol zu geben. In dem Destillat, in dem man die Salzsäure mit $Na_2 CO_3$ gesättigt hat, kann man das Furfurol durch essigsaures Phenylhydrazin ausfällen. Der Furfurolniederschlag, ein Hydrazon, wird gewogen. Die Berechnung erfolgt nach der Formel (50):

$$\text{Furfurol} = \text{Hydrazon} \times 0{,}516 \times 0{,}0104$$
$$\text{Pentosan} = \text{Furfurol} \times 1{,}84.$$

Man kann das Furfurol auch mit Phloroglucin fällen und den Niederschlag als Phloroglucid wiegen. Die Formel zur Berechnung des Phloroglucids hat Tollens (51) gegeben.

$$(\text{Phloroglucid} + 0{,}0052\ g) \times 1{,}111 = \text{Arabinose}$$
$$(\text{Phloroglucid} + 0{,}0052\ g) \times 0{,}920 = \text{Xylose}.$$

Im Anschluss hieran möchte ich einige Bemerkungen bezüglich des Cellulose- und Hemicellulosematerials machen, dessen ich mich bei meinen Untersuchungen bedient habe.

Ich habe durchgängig mit reiner Cellulose, nicht mit Rohfaser gearbeitet. Die Cellulose stellte ich mir selbst nach der Methode Simon-Lohrisch (42, 43) aus fein gepulvertem Weisskraut her. Da bei Verwendung kleiner Mengen Materials die Ausbeute an Cellulose immer sehr gering ist, wurden grössere Mengen Weisskraut (100—200 g) auf einmal verarbeitet. Ich habe deshalb aus den oben schon angeführten Gründen



den nach der Behandlung mit Alkali und H_2O_2 und nach dem Fällen mit Alkohol bleibenden Rückstand noch $1^1/_2$ Stunde mit 2 procentiger Salzsäure gekocht. Die so erhaltene Cellulose war in trockenem Zustande weiss, leicht zerreiblich, enthielt nur Spuren von Stickstoff, mikroskopisch keine Stärke, gab mit Chlorjodzink Violettfärbung mit Ausnahme ganz spärlicher sich gelb färbender Partikelchen und enthielt 1,6 pCt. Asche.

Zu den Versuchen mit Hemicellulose benutzte ich als Fütterungsmaterial Agar-Agar, den durch heisses Wasser löslichen Auszug verschiedener Meeresalgen, die zu den Florideen gehören und den asiatischen Meeren entstammen. Der Agar ist nach den übereinstimmenden Untersuchungen aller Autoren, die sich damit beschäftigten, sehr hemicellulosereich. Der erste, der die Hemicellulose des Agar isolirte, war Payen 1859 (45). Er nannte die Substanz „gélose"; dieselbe ist nach Tollens identisch mit δ-Galactan. 1876 veröffentlichte Reichardt (52) Untersuchungen über die Kohlehydrate des Agar. Er erhielt ein Kohlehydrat von der Formel $C_{12}H_{22}O_{11}$ und identificirte es mit einem von ihm in Möhren und Rüben gefundenen Pararabin. Der nächste Untersucher des Agar war 1884 Bauer (15). Er stellte mit aller Sicherheit fest, dass der bei der Hydrolyse aus Agar entstehende Zucker Galactose ist, sodass die Hemicellulose des Agar zum weitaus grössten Theile aus Galactan bestehen würde. Ein Versuch, das Galactan rein darzustellen, gelang Bauer nicht vollständig. Dieses Galactan ist nach Bauer identisch mit dem von Müntz (14) aus Luzernesamen dargestellten. In neuerer Zeit (1905) haben König und Bettels (30) den Agar nochmals eingehend untersucht und die Befunde Bauer's in allen Punkten bestätigt. Sie fanden bei der Hydrolyse ebenfalls Galactose, daneben bildete sich Lävulinsäure; die im Agar enthaltene geringe Cellulosemenge fiel dabei in hellen Flocken aus. Den Gesammtkohlehydratgehalt des Agar fanden sie in verschiedenen Agarsorten zu 70,58 und 63,96 pCt.

Ich habe für meine Zwecke den Agar von mehreren Sorten gut klein geschnitten, reichlich gemischt und in verschiedenen Proben den Kohlehydratgehalt bestimmt. Ich bediente mich in allen Fällen der Methode von Strasburger unter Anwendung der Volhard-Pflüger'schen Kupferrhodanürmethode (53), die die besten Resultate geben soll. Trotzdem ich mich peinlich an die vorgeschriebenen Kochzeiten gehalten habe, habe ich bei dem Agar nicht immer ganz gleichmässige Resultate erhalten, während ich bei Untersuchung anderer Substanzen immer sehr gut übereinstimmende Zahlen bekam. Es liegt dies offenbar an der erwähnten verschieden intensiven Einwirkung der Mineralsäuren auf die Hemicellulosen. Ich erhielt aus Agar folgende Zuckermengen (als Dextrose berechnet): 73,3 pCt., 89,3 pCt., 76,7 pCt., 69,4 pCt., im Durchschnitt 77,2 pCt. Der Wassergehalt des Agars betrug durchschnittlich 23,3 pCt. Stickstoff wurde nicht gefunden. Der Cellulosegehalt war 0,6 pCt.

Schien zu Folge seines hohen Hemicellulosegehaltes dieser Agar schon sehr geeignet zu Versuchszwecken, so war es doppelt willkommen, dass es Herrn Dr. Karl Dieterich, Director der chemischen Fabrik

Helfenberg bei Dresden gelungen ist, den Agar in eine Form zu bringen, in der er schon in kaltem Wasser löslich ist und bleibt.

Das Präparat, dessen Herstellungsweise mitzutheilen Herr Dr. Dieterich sich vorbehalten hat, ist ein hellgelbes trockenes Pulver von neutraler Reaction, welches sich in kaltem Wasser sehr leicht zu einer braunen klebrigen Flüssigkeit auflöst, die nach Malz riecht. Das Präparat ist nicht ganz zuckerfrei; man erhält aus der kalten wässerigen Lösung nach Kochen mit Fehling'scher Lösung mittelst der Kupferrhodanürmethode 3,5—4,1 pCt. Zucker. Lässt man die wässerige Lösung 18 Stunden bei 37° stehen, so geht mehr Agar in Zucker über; man erhält dann in der erwähnten Weise 16,9—20,4 pCt. Zucker. Nach Kochen des Agars mit Wasser 1½ Stunde lang liefert er 13,9—16,02 pCt. Zucker. Bei der Hydrolyse mit 2 procentiger Salzsäure 1½ Stunden lang erhält man aus dem Agar (Trockensubstanz) durchschnittlich 67,8 pCt. Zucker (Mittel von 3 verschiedenen Bestimmungen: 68,3 pCt., 68,8 pCt., 66,3 pCt.). Stickstoff und Cellulose enthält der lösliche Agar nicht.

Im Einzelnen verhält sich die wässerige und salzsaure Lösung des löslichen Agars folgendermaassen:

	I. Wässerige Agarlösung	II. Schwefelsaure Agarlösung (mit 5 proc. H_2SO_4 1½ Stunde gekocht)	III. Schwefelsaure Agarlösung, mit Hefe 24 Stunden im Brutschrank
Trommer	Undeutlich, lehmfarbige schmutzige Braunfärbung	Stark positiv, mit Bildung reichlich ziegelrothen Cu-Oxyduls	Wie bei I.
Nylander	Nach langem Kochen Schwarzfärbung	Sehr schnell eintretende Schwarzfärbung	Wie bei I.
Polarisation	Geringe Linksdrehung	Starke Rechtsdrehung	Wie bei I.
Hefe	Kein Gas	Reichlich Gasbildung	Wie bei I.
Pentosen-reaction	—	—	—
Lävulose-reaction	—	—	—

Da der gebildete Zucker durch die früheren Untersuchungen zur Genüge als Galactose gekennzeichnet ist, konnte von diesbezüglichen Untersuchungen Abstand genommen werden. Die geringe Linksdrehung der wässerigen Lösung scheint mir daraufhin zu deuten, dass in dem Agar auch eine geringe Menge Pentosan enthalten ist. Tollens (50) fand im Agar 1,66 pCt. Pentosan.

Im Folgenden bezeichne ich den von der chemischen Fabrik Helfenberg hergestellten Agar als „löslichen" Agar zum Unterschied von dem „gewöhnlichen" Agar.

Die Rolle der Cellulose und der Hemicellulosen im Stoffwechsel der Pflanzen.

Bevor ich dazu übergehe, das Verhalten der Cellulose und der Hemicellulosen im thierischen und menschlichen Verdauungskanal zu er-



örtern, dürfte es von Interesse sein, in aller Kürze der Rolle zu gedenken, die die Cellulose und die Hemicellulosen im Stoffwechsel der Pflanzen spielen.

Der Cellulose kommt lediglich die Aufgabe zu, als Stützgerüst der Pflanze zu dienen. Ganz anders die Hemicellulosen. Schon ihr Sitz zeigt, dass sie bestimmte Aufgaben haben müssen, denn sie sitzen, wie alle Autoren, z. B. Schulze (3, 34), Reiss (4) und Schellenberg (27) übereinstimmend fanden, hauptsächlich in den Samen der Pflanzen, und zwar bilden sie dort die Wandverdickungen der Zellen des Endosperms bezw. der Cotyledonen. Der Nachweis der Hemicellulosen an diesen Stellen gelingt mikrochemisch leicht: Wenn man Schnitte von den Cotyledonen oder dem Endosperm mit Wasser, Alkohol, Aether und 1procentiger Kalilauge behandelt und dann mit Salzsäure kocht, so zeigen die Zellwände deutliche Substanzverluste [Schulze, Steiger und Maxwell (24)]. Ich habe schon früher erwähnt, dass die Hemicellulosen nicht ausschliesslich in den Samen sitzen, sondern auch in den Schalen der Samen und in den grünen Pflanzen vorkommen, allerdings bei weitem nicht so reichlich.

Das überaus reichliche Vorkommen der Hemicellulosen in den Pflanzensamen weist darauf hin, dass sie bei der Keimung der Samen eine Rolle zu spielen haben. Der erste, der diese Entdeckung machte, war Sachs (8), und zwar bei der Keimung der Dattel. Er fand, dass die Verdickungsschichten der Endospermzellen bei der Keimung vollständig gelöst werden, während die primäre Membran (Cellulose) erhalten bleibt. Reiss (4) hat später an zahlreichen Pflanzensamen die Sachsschen Untersuchungen nachgeprüft, sie bestätigt und zum Theil ergänzt. Auf makrochemischem Wege haben Schulze, Steiger und Maxwell (24) und E. Schulze (54) zur Lösung der Frage beigetragen, sie untersuchten gekeimten und ungekeimten Lupinensamen quantitativ auf Hemicellulose und fanden im gekeimten Samen wesentlich geringere Mengen. Aus allen diesen Untersuchungen und denen zahlreicher anderer Autoren geht mit Sicherheit hervor, dass die Hemicellulosen als Reservematerial dienen, dazu bestimmt, beim Keimungsvorgang gelöst und zur Ernährung der jungen Pflänzchen verwendet zu werden. Nach Reiss (4) geht die Auflösung der Wandverdickungen auf verschiedene Weise vor sich:

1. Durch allmähliches „Abschmelzen" von innen nach aussen.

2. Durch „intralamelläre" Lösung, d. h. die succedane Resorption findet für benachbarte Zellen zwischen ihren Innenlamellen statt. Die Mittellamelle bleibt.

3. Durch intralamelläre Verflüssigung, d. h. die secundären Schichten werden „simultan" verflüssigt, einschliesslich der Mittellamelle.

4. Durch intralamelläre Lösung mit gleichzeitiger „Corrosion".

5. Durch „Corrosion" unter gleichzeitigem Abschmelzen.

6. Ausschliesslich durch „Corrosion".

Für die Art der Auflösung ist es gleichgültig, ob die Hemicellulosen dem Endosperm oder den Cotyledonen angehören."





Ueber die Löslichkeit und Verdaulichkeit der Cellulose und der Hemicellulosen im thierischen und menschlichen Darmkanal.

1. Cellulose.

In meinen früheren Arbeiten (43, 55) habe ich in ausführlicher Weise alles, was über das Verhalten der Cellulose gegen Enzyme und Bakterien, über ihre Verdaulichkeit und ihren Nährwerth bei Thier und Mensch bekannt ist, zusammenhängend dargestellt und zum Theil durch eigene Untersuchungen ergänzt. Es genügt deshalb, nur die wichtigsten Momente nochmals hervorzuheben:

Die Cellulose wird beim höheren Pflanzenfresser, besonders bei den Wiederkäuern, in reichlichem Masse verdaut. Es herrschte lange Zeit Unklarheit darüber, ob die Cellulose im Darm nach Art der Stärke gelöst und als Zucker resorbirt oder ob sie lediglich durch Einwirkung von Bakterien zersetzt wird, wobei nur ein Theil ihrer Zersetzungsproducte (Essig- und Buttersäure) dem Organismus zu Gute käme und ihr Nährwerth bedeutend sinken würde. Diese Frage ist jetzt für den Wiederkäuer besonders durch die Respirationsversuche Kellner's (56). am Rind soweit gelöst, dass die Cellulose mit grösster Wahrscheinlichkeit in ein lösliches Stadium überführt wird, in dem sie zum grössten Theil resorbirt wird, während nur ein kleiner Theil der bakteriellen Zersetzung anheimfällt. Damit würde die Cellulose ein den übrigen Kohlehydraten fast gleichwerthiges Nahrungsmittel sein.

Für den Fleischfresser hatte man jede Möglichkeit der Celluloseverdauung bisher geleugnet. Dies scheint nach meinen Untersuchungen (55) aber zum mindesten nicht allgemein gültig zu sein, wenigstens konnte ich beim Hunde ziemlich reichliche Celluloseverdauung nachweisen.

Ganz verschieden hinsichtlich ihrer Fähigkeit Cellulose zu verdauen scheinen sich die niederen wirbellosen Pflanzenfresser zu verhalten. Für die Raupen, in deren Darmsaft in vitro Celluloselösung nicht beobachtet wird, habe ich (55) durch Ausnutzungsversuche nachgewiesen, dass sie die Cellulose in der That quantitativ wieder ausscheiden. Für die einzelne Raupe fanden sich in 2 gut gehenden Versuchen folgende Zahlen:

	I.	II.	
Aufgenommen:	0,0331	0,0299	Cellulose
Ausgeschieden:	0,0325	0,0309	„

Ich habe weiterhin auch die Celluloseverdauung bei Schnecken nachgeprüft, was um so mehr von Interesse war, als bekanntlich bei der Schnecke (Helix pomatia) im Sekret der Mitteldarmdrüse eine energisch wirkende Cytase gefunden worden ist. Ich benutzte dazu grosse Exemplare von Helix pomatia und verfütterte an diese in derselben Versuchsanordnung wie bei meinen Raupenversuchen grüne und zarte Blätter vom Kopfsalat, die von ihren dicken Mittelrippen befreit waren. Diese Versuche verliefen folgendermaassen:



I. 12 Schnecken.

Salattrockensubstanz: = 5,20 pCt.
Cellulosegehalt der Salattrockensubstanz: 1,663 pCt.
Futter: 36,30 frische Blätter = 1,8876 Trockensubstanz.
Blätterrückstand: 0,6132 „

Gefressen: 1,2744 Trockensubstanz.
= 0,0212 Cellulose.
Ausgeschieden: 0,4020 Trockenkoth = 0,0039 „
mit 0,97 pCt. Cellulose

Verdaut: 0,0173 Cellulose
= 81,6 pCt.

II. 7 Schnecken.

Salattrockensubstanz = 5,184 pCt.
Cellulosegehalt der Salattrockensubstanz = 4,14 pCt.
Futter: 48,430 frische Blätter = 2,5106 Trockensubstanz
Blätterrückstand: 1,2577 „

Gefressen: 1,2529 Trockensubstanz
= 0,0519 Cellulose
Ausgeschieden: 0,3730 Trockenkoth = 0,0311 „
mit 8,33 pCt. Cellulose

Verdaut: 0,0208 Cellulose
= 40,1 pCt.

Bei der Anstellung derartiger Versuche mit Schnecken laufen natürlich gewisse Fehler mit unter, die sich bei den Raupen vermeiden lassen. Der Schneckenkoth ist weich, und es erschwert die Schleimproduction der Thiere das Sammeln des Kothes und das Trennen desselben von den Blättern. Diese Schwierigkeiten sind aber nicht so gross, dass man sie nicht bei peinlichster Aufmerksamkeit umgehen könnte, und ich bin sicher, dass mir keine gröberen Versuchsfehler, die das Resultat wesentlich beeinflussen könnten, unterlaufen sind.

Cytasen hat man nur bei niederen Thieren und in Pflanzen gefunden. Merkwürdiger Weise fehlen sie bei den Wiederkäuern, die so reichlich Cellulose verdauen, in den Extrakten und Sekreten der Verdauungsorgane und -Schleimhäute vollständig. Auch ich habe in Organsäften und -Extrakten bei Anwendung reiner Cellulose niemals eine Lösung der Cellulose beobachten können, wie folgende Zahlen zeigen:

	Angewendete Cellulose	Zurückgewog. Cellulose
Schweinspankreaspresssaft	0,415 0,529	0,449 0,533
Schweinspankreasextract (mit Sodalösung extrahirt)	0.480 0,533	0,501 0,575
Pankreaspresssaft + Darmschleimhautpresssaft (Schwein) zu gleichen Theilen	0,239 0,822	0,245 0,832


32*

Die Verdauungsflüssigkeiten waren mit Toluol versetzt und wurden mit der Cellulose 43 bis 48 Stunden bei 37° gehalten. Wie man sieht, hat auch die Combination von Pankreas mit Darmsaft, von der man etwa eine Activirung des Pankreas hätte erwarten können, keinen Einfluss. Die etwas höheren zurückgewogenen Cellulosewerthe erklären sich durch Verunreinigungen, die trotz Filtrirens und reichlichen Waschens aus den Verdauungsflüssigkeiten zurückgeblieben sind.

Reichliche Lösung von Cellulose hat man bisher nur in dem natürlichen, mehr oder weniger flüssigen Inhalt des untersten Dünndarms, Coecums, Dickdarms und Rectums beim Wiederkäuer, Pferd und Kaninchen beobachtet. Mit diesem auffallenden Vorgang haben sich besonders V. Hofmeister (57), Holdefleiss (58) und Scheunert (59) beschäftigt. Es ist bisher nicht gelungen, aus dem genannten Darminhalt eine Cytase zu gewinnen, und es ist deshalb noch nicht ganz klar, auf welchem Wege die Cellulose gelöst wird, ob durch Enzyme oder Bakterien, oder etwa durch beide zusammen. Scheunert fand, dass filtrirte Coecalflüssigkeit viel weniger Cellulose löst, als nur colirte. Am geringsten war die Celluloselösung in Berkefeldfiltraten. Je bakterienärmer also die Flüssigkeit war, desto geringer war die Celluloselösung. Scheunert schreibt deshalb ausschliesslich den Bakterien eine Rolle bei der Lösung der Cellulose im Coecalinhalt zu. Hofmeister und Holdefleiss neigen dagegen zu der Auffassung, dass es Enzyme sind, die im Coecalinhalt lösend wirken. Dass die Filtrate geringere Lösung zeigen, hatte schon Holdefleiss bemerkt, führte dies aber darauf zurück, dass bei dem sehr langsam vor sich gehenden Filtriren durch Einwirkung der atmosphärischen Luft die Enzyme in den Verdauungsflüssigkeiten unwirksam würden. Nach Hofmeister lösen Fäulnis, Bakterien und Vibrionen die Cellulose nicht, sie heben aber die celluloselösende Kraft der Darmflüssigkeiten nicht auf, „Kochhitze dagegen zerstört die Eigenschaft der Darmflüssigkeiten, Cellulose zu lösen, total. Die Wahrscheinlichkeit tritt immer lebhafter hervor, dass die Lösung der Cellulose durch ein Ferment bedingt wird."

Wie man sieht, stehen sich auch hier wieder, wie so oft bei allen Cellulose betreffenden Fragen, die Ansichten schroff gegenüber; und doch wäre gerade eine befriedigende Lösung der Frage, wie die Celluloselösung im Coecalinhalt vor sich geht, sehr wünschenswerth und für die ganze Cellulosefrage überhaupt von principieller Bedeutung. Ich habe deshalb eine Nachprüfung der Scheunert'schen Untersuchungen vorgenommen und ging dabei von dem Standpunkt aus, gekochten, also nicht verdauenden Coecalinhalt mit Coecalbakterien zu impfen und zu sehen, ob nach der Impfung wieder Celluloselösung eintritt. Ich hoffte damit Anhaltspunkte für die Entscheidung der Frage, ob Enzyme oder Bakterien dabei thätig sind, zu gewinnen. Gleichzeitig wollte ich den von Holdefleiss angenommenen Einfluss des längeren Stehens an der Luft auf die verdauende Kraft des Coecalinhalts prüfen.

Ich verwendete Coecalflüssigkeiten vom Pferd, die dem frisch geschlachteten Thiere entnommen und möglichst schnell in colirtem Zustand

zur Verwendung kamen. Mit den ungekochten Colaten von 5 frischen Cöcalflüssigkeiten wurde zunächst die celluloselösende Eigenschaft der Flüssigkeiten nochmals festgestellt. Sodann wurden 2 von diesen Colaten gekocht, mit Cöcalbakterien geimpft und in diesem Zustande auf Celluloselösung untersucht. Die Versuche wurden so angestellt, dass die abgewogene Cellulosemenge in kleinen Bechergläsern zunächst mit etwas destillirtem Wasser im Brutschrank längere Zeit zum Quellen gebracht wurde, um den Verdauungsflüssigkeiten ein besseres und schnelleres Eindringen in die Cellulose zu ermöglichen. Dann erst wurden die Verdauungsflüssigkeiten (ca. 50 ccm) zugesetzt, worauf die Bechergläser mit Inhalt auf ca. 3 Tage im Brutschrank bei 37—40° gehalten wurden. In den Colaten waren mikroskopisch nur kleine Cellulosereste zu sehen, massenhaft Bakterien und viele lebende Protozoen verschiedener Formen. Besonders letzteren hat man ja Bedeutung für die Celluloselösung zugeschrieben (59). Gekocht wurden die Colate in grossen Kochkolben am Rückflusskühler 3—4 Stunden lang, ohne dass durch starkes Schäumen viel verloren gegangen wäre. Die Sterilität der gekochten Colate wurde durch Impfung von Bouillonröhrchen controllirt. Das gekochte Colat blieb vor der Impfung mit Cöcalbakterien zunächst einen Tag im Brütschrank. Erwies es sich dabei als steril, so erfolgte die Impfung und zwar wurden 2 Proben von Colat I (vergl. Tab. II) mit dem Inhalt von vier Bouillonröhrchen, die mit Bakterien von dem frisch entnommenen Cöcalinhalt I geimpft und stark getrübt waren, versetzt. Bei Colat II wurden 10 ccm des dem frisch geschlachteten Pferd entnommenen Cöcalinhaltes III, welcher Cellulose gut löste und lebende Protozoen enthielt, zugesetzt. Die geimpften Proben kamen auf ca. 3 Tage in den Brütschrank zurück. Danach wurde die Flüssigkeit vom Ungelösten abfiltrirt, was oft längere Zeit in Anspruch nahm, obwohl ich nicht nöthig hatte, erst mit $1^1/_4$ procentiger Kalilauge zu kochen, wie Scheunert vorschlägt. Dann wurde reichlich mit Wasser, Alkohol und Aether gewaschen, gewogen und verascht. Der Aschegehalt der angewendeten und restirenden Cellulose wurde abgezogen. Meine Versuche unterscheiden sich von denen Hofmeister's und Scheunert's dadurch, dass sie mit reiner Cellulose angestellt sind, nicht mit Rohfaser, dass also auch die Resultate sich auf reine Cellulose beziehen. Bei Anwendung von Rohfaser ist, wie Hofmeister bemerkt, doch auch der die Rohfaser incrustirenden Substanzen zu gedenken, die zur Lösung kommen können. Deshalb lässt Hofmeister bei Anwendung von Rohfaser z. B. eine Lösung von 8,8 pCt. Rohfaser nicht als Beweis für Lösung von Cellulose gelten, sondern betrachtet Cellulose erst dann gelöst, wenn ca. 20 pCt. Rohfaser in Lösung gegangen sind. Auch eine etwaige Lösung von Pentosanen kommt als Fehlerquelle bei Anwendung von Rohfaser in Betracht; denn dass in der Rohfaser der Weender-Methode Pentosane enthalten sind, haben Tollens, E. Schulze und Winterstein häufig constatirt (50).

Wie die Tabelle I zeigt, hat eine reichliche, zum Theil über 50 pCt. betragende Lösung der reinen Cellulose in den frischen Colaten stattgefunden. Im Versuch No. 4 hatte ich eine Cellulose verwendet, die ich nicht mit Alkohol und Aether getrocknet, sondern unter Wasser auf-



Tabelle I.

No.	Verdauungs-flüssigkeit	Im Brut-schrank Std.	Angewendete Cellulose	Ungelöste Cellulose	Gelöste Cellulose pCt.	Bouillonröhrchen
1.	Colat I, vor $3^1/_2$ Std. dem Thier entnommen, alkalisch	$71^1/_2$	1,179 1,199	0,551 0,556	53,3 53,6	Reichl. Wachsthum, starke Trübung.
2.	Colat II, vor $3^1/_2$ Std. entnomm., alkalisch	$72^1/_2$	0,640	0,486	24,1	do.
3.	Colat III, vor $1^3/_4$ Std. entnomm., alkalisch	92	0,714	0,503	28,4	do.
4.	Colat IV, vor 4 Std. entnomm., alkalisch	$71^1/_4$	4,529	3,423	24,4	do.
5.	Colat V, vor $2^1/_4$ Std. entnomm., alkalisch	72	1,0899	0,7870	27,8	do.

Tabelle II.

No.	Verdauungs-flüssigkeit	Im Brut-schrank Std.	Angewendete Cellulose	Ungelöste Cellulose	Gelöste Cellulose pCt.	Bouillonröhrchen
6.	Colat I, gekocht	72	0,706 0,830	0,709 0,845	0 0	Steril.
7.	Colat I, gekocht, mit Bouilloncultur geimpft	$73^1/_2$	1,227 1,221	1,226 1.251	0 0	Vor der Impfung steril, nach der Impfung reichliches Wachsthum.
8.	Colat II, gekocht, mit 10 ccm Colat III geimpft	96	0,856	0,870	0	do.

bewahrt hatte. Ich wollte damit prüfen, ob etwa die getrocknete Cellulose schwerer angreifbar sei als die in feinster Vertheilung befindliche in Wasser aufgefangene. Hofmeister hatte gefunden, dass eine so aufbewahrte Rohfaser leichter lösbar war. In meinem Falle konnte ich dies nicht bestätigen, sodass ich späterhin immer getrocknete Cellulose verwendete. Bestätigt wird, wie die Tabelle II zeigt, die Hofmeister'sche Angabe, wonach gekochte Colate ihre Lösungsfähigkeit einbüssen. Die bei dem Wiegen der Rückstände zumeist erhaltenen etwas höheren Werthe beruhen auf Verunreinigungen (Bakterien, Cellulosereste), die aus den Colaten stammen und beim Filtriren zurückgehalten werden. Die Tabelle II zeigt weiterhin, dass Zusatz von Colatbakterien die gekochten Colate nicht befähigt, Cellulose zu lösen.

Weitere Versuche sollten Aufschluss darüber geben, ob das Filtriren der Flüssigkeiten Einfluss auf die Lösung der Cellulose hat. Das Filtriren wurde durch grosse doppelte Faltenfilter von Schleicher & Schüll vorgenommen, einmal (No. 11) wurde der Cöcalinhalt reichlich mit Kieselguhr versetzt und dann filtrirt, wobei ein fast klares Filtrat erhalten wurde. Die Resultate enthält Tabelle III.

Das Filtriren hebt also in der That die Lösung der Cellulose vollständig auf. Hierbei können zwei Faktoren in Frage kommen: die Verminderung der Bakterien im Filtrat oder ein etwaiger Einfluss des beim Filtriren unvermeidlichen längeren Stehens der filtrirenden Flüssig-



Tabelle III.

No.	Verdauungs-flüssigkeit	Im Brut-schrank Std.	Angewendete Cellulose	Ungelöste Cellulose	Gelöste Cellulose pCt.	Bouillonröhrchen
9.	Colat I, 12 mal durch doppeltes Filter filtrirt	72	0,740 1,232	0,736 1,229	0 0	Langsam eintretendes, mässig reichliches Wachsthum.
10.	Colat II, 1 mal filtrirt	70	1,100	1,105	0	Reichliches Wachsthum.
11.	Colat II, Kieselguhrfiltrat	72	1,450	1,445	0	Sehr langsam eintretendes u. gering bleibendes Wachsthum.

keit an der Luft, wobei die Luft mit dem Filtrat in innige Berührung zu kommen Gelegenheit hat.

Um hierfür womöglich einige Anhaltspunkte zu finden, wurden noch folgende Versuche ausgeführt. Ich liess colirten und uncolirten Cöcalinhalt bei Zimmertemperatur und im Brütschrank bei 38° verschieden lange Zeit unbedeckt unter öfterem Umrühren stehen. In einem Versuch (No. 19) wurde ein Colat 24 Stunden in Eis aufbewahrt. Hatte der Cöcalinhalt uncoliert an der Luft gestanden, so wurde er natürlich zur Anstellung des Verdauungsversuches colirt. Die Versuche sind in ihren Einzelheiten auf den Tabellen IV, V und VI verzeichnet.

Tabelle IV.

No.	Verdauungs-flüssigkeit	Im Brut-schrank Std.	Angewendete Cellulose	Ungelöste Cellulose	Gelöste Cellulose pCt.	Bouillonröhrchen
12.	Coecalinhalt II, 24 Std. bei Zimmertemperatur uncolirt	72	0,924	0,837	9,4	Reichliches Wachsthum.
13.	Coecalinhalt II, 9 Tage bei Zimmertemperatur uncolirt	71¾	1,305	1,354	0	Reichliches Wachsthum.
14.	Colat I, 24 Std. bei Zimmertemperat.	76	0,722	0,738	0	Reichliches Wachsthum.

Es ist ein Einfluss des Stehens an der Luft bei Zimmertemperatur nicht zu verkennen. Im Cöcalinhalt, der uncolirt gestanden hat, nimmt die Celluloselösung umsomehr ab, je länger die Flüssigkeit gestanden hat. Als Colat aufbewahrter Cöcalinhalt ist schon nach 24 Stunden unwirksam.

Auch in Tabelle V ist ein deutlicher Einfluss des Stehens an der Luft zu erkennen, nur dass hier das Lösungsvermögen nicht so rasch verschwindet wie bei der Aufbewahrung bei Zimmertemperatur. Es nimmt aber schrittweise ab, je länger der Coecalinhalt gestanden hat.

Tabelle V.

No.	Verdauungs-flüssigkeit	Im Brut-schrank Std.	Angewendete Cellulose	Ungelöste Cellulose	Gelöste Cellulose pCt.	Bouillonröhrchen
15.	Coecalinhalt III, 4 1/2 Stunden uncolirt bei 38°	88	1,504	1,089	27,6	Reichliches Wachsthum
16.	Coecalinhalt III, 9 3/4 Stunden uncolirt bei 38°	88	0,831	0,678	18,4	do.
17.	Coecalinhalt V, 19 1/4 Stunden uncolirt bei 38°	73	1,2213	1,0115	17,9	do.
18.	Coecalinhalt II, 27 1/2 Stunden uncolirt bei 38°	72	0,990	0,824	16,8	do.

Tabelle VI.

No.	Verdauungs-flüssigkeit	Im Brut-schrank Std.	Angewendete Cellulose	Ungelöste Cellulose	Gelöste Cellulose pCt.	Bouillonröhrchen
19.	Colat II, 27 1/2 Std. in Eis	72 1/4	0,918	0,709	22,7	Mässig reichliches Wachsthum

Hier (Tabelle VI) ist das Lösungsvermögen für Cellulose nur in geringem Grade vermindert.

Den Einfluss einer etwaigen bakteriellen Thätigkeit bei der Celluloselösung sollten noch folgende Untersuchungen illustrieren: Es wurde der Versuch gemacht, durch Zusatz antiseptischer Substanzen das Bakterienwachstum zu hemmen, ohne jedoch eine etwaige Enzymwirkung aufzuheben. Dazu benutzte ich Carbollösung, Thymol und Toluol und erhielt dabei folgende Zahlen:

Tabelle VII.

No.	Verdauungs-flüssigkeit	Im Brut-schrank Std.	Angewendete Cellulose	Ungelöste Cellulose	Gelöste Cellulose pCt.	Bouillonröhrchen
20.	Colat V (50 ccm) mit 15 ccm 2 proc. Carbollösung	69 1/4	0,7553	0,5627	25,5	Leichte Trübung
21.	Colat V (50 ccm) mit 5 ccm Toluol	72 1/2	0,7738	0,7840	0	Steril
22.	Colat V mit reichlich Thymol	70	1,0303	1,0570	0	Steril
23.	Colat IV mit reichlich Thymol	72	3,695	3,715	0	Leichte Trübung

Zu diesen Versuchen möchte ich folgendes bemerken: Bestätigt wird durch dieselben zunächst die von allen Untersuchern festgestellte Fähigkeit des Coecalinhaltes, Cellulose zu lösen, ferner die hemmende Wirkung des Kochens. Ein Theil meiner Resultate lässt sich aber durch die Annahme aussschliesslicher bakterieller Zersetzung der Cellulose nicht genügend erklären. So ist es doch sehr auffallend, dass bei der Impfung mit Coecalbakterien und Protozoen die Celluloselösung ausbleibt. Es müsste, wenn man die bakterielle Lösung zur Voraussetzung macht, dann doch wenigstens eine nachweisbare, wenn auch geringe Celluloselösung eintreten. Auffallend ist auch die allmähliche Hemmung der Celluloselösung, die eintritt, wenn die Coecalflüssigkeiten bei 38° kürzere odere längere Zeit aufbewahrt werden. Hier haben offenbar die Bakterien und Protozoen die besten und auch ganz gleichmässigen Bedingungen für ihr Weiterleben, was sich darin zeigt, dass in dem 24 Stunden stehenden Coecalinhalt noch lebende Protozoen zu sehen waren. Trotzdem wird die Celluloselösung mit der Länge des Stehens geringer. Vergleicht man hiermit die kaum verminderte Celluloselösung im Eiscolat, in dem die Lebensbedingungen für die Bakterien schlechter, die Bedingungen für die Erhaltung der enzymatischen Wirksamkeit aber gute waren, so drängt sich hier doch der Gedanke auf, dass es zum mindesten nicht ausschliesslich Bakterien sind, welche Cellulose lösen, sondern dass auch Enzyme thätig sind, welche beim längeren Stehen an der Luft an Wirksamkeit einbüssen. Dasselbe kann man, glaube ich, aus den Versuchen No. 12—14 bei Zimmertemperatur entnehmen. Es waren auch hier die Bakterien unter gleichmässigen Lebensbedingungen, wenn auch nicht unter so günstigen wie bei 38°. Trotzdem macht sich auch hier die Länge der Aufbewahrungszeit durch Verminderung der Celluloselösung bemerkbar.

Ich verhehle mir andererseits aber nicht, dass auch manches für eine Bakterienwirkung zu sprechen scheint. So besonders die Hemmung der Celluloselösung beim Filtriren. Allerdings haben die Flüssigkeiten gerade hierbei Gelegenheit, in innige und wiederholte Berührung mit der atmosphärischen Luft zu kommen und dadurch an enzymatischer Wirksamkeit einzubüssen. Auch der Umstand, dass bei 38° die Celluloselösung am besten erhalten bleibt, kann zu Gunsten der bakteriellen Lösung gedeutet werden. Schliesslich sprechen auch noch die Versuche mit Thymol und Toluol in diesem Sinne, womit aber wiederum nicht übereinstimmt, dass bei Carbolzusatz, wobei das Bakterienwachsthum stark vermindert war und Protozoen lebend sicher nicht mehr vorhanden sein konnten (wenigstens waren die Protozoen im Mikroskop ohne Bewegung) die Celluloselösung kaum gehemmt war.

Ich möchte mich deshalb bei Beurtheilung der Frage, ob im Coecalinhalt die bakterielle oder enzymatische Celluloselösung für wahrscheinlicher gelten soll, auf Grund meiner Untersuchungen mit aller Vorsicht ausdrücken und nur sagen, dass man nach den Hofmeister'schen Untersuchungen eben so wenig berechtigt ist, ohne Weiteres jede bakterielle Thätigkeit bei der Celluloselösung auszuschliessen, als man aus den Scheunert'schen Untersuchungen, die ja auf den ersten Blick



viel Bestechendes haben, die Frage als definitiv entschieden im Sinne einer bakteriellen Lösung ansehen kann. Meine Untersuchungen ergeben doch eine Anzahl von Punkten, die nicht recht zu der Annahme ausschliesslicher bakterieller Lösung passen und die man, glaube ich, nicht wird ignoriren können. Die definitive Lösung der Frage bleibt weiteren Untersuchungen vorbehalten.

Was über die Verdauung der Cellulose im menschlichen Darmkanal und ihre Verwerthung im menschlichen Organismus bisher durch die Untersuchungen früherer Autoren und eigene Untersuchungen bekannt geworden ist, habe ich in früheren Arbeiten (43, 55) zusammengestellt. Meine eigenen Resultate gipfelten in folgenden Punkten: Der Mensch ist im Stande, die Cellulose je nach dem Alter, dem Ursprung und der härteren oder zarteren Beschaffenheit des cellulosehaltigen Nährmaterials mehr oder weniger gut, unter Umständen vollständig auszunutzen. Ich habe die Celluloseausnutzung auch bei einer Anzahl von Magen- und Darmerkrankungen bestimmt und dabei folgende Mittelwerthe erhalten:

	Celluloseausnutzung in pCt.
Normale	57,9
Chron. habituelle Obstipation	81,4
Gährungsdyspepsie	37,8
Gastrogene Diarrhöen	29,5
Fettstuhl bei Ikterus	27,8
Fettstuhl bei Pankreaserkrankung	20,9

2. Hemicellulosen.

Das Verhalten der Hemicellulosen im thierischen Magendarmkanal ist bei weitem nicht so eingehend studirt wie das der Cellulose. Die Wirkung von Enzymen und Bakterien auf Hemicellulosen und ihre Verdaulichkeit soll im Folgenden kurz geschildert werden.

Schulze, Steiger und Maxwell (24) konnten bei Behandlung ihres paragalactanhaltigen Rückstandes mit Diastase Lösung der Hemicellulose, aber keine Zuckerbildung constatiren, eben so bei Behandlung des Paragalactoarabans. Wenn sie die Hemicellulose 5—6 Tage lang bei 35—40° mit den Fermenten im Brutschrank hielten, so löste Diastase 38,1 pCt., Takadiastase 35,3 pCt. Ptyalin löste 40,4 pCt. Kochte man die abfiltrirte Lösung mit Salzsäure, so gab sie danach deutliche Zuckerreaktion, ein Beweis, dass Hemicellulose in Lösung gegangen sein musste. Ebenso verhielt sich Pankreatin, welches 15,3 pCt. löste. Pankreassekret dagegen löste nach Schulze, Steiger und Maxwell (24) Hemicellulose nicht auf. Dieselben Autoren fanden, dass ein Extract von Magenschleimhaut Hemicellulose löst; sie setzten die Lösung der Hemicellulose nicht auf Rechnung des Pepsins, sondern schrieben sie der zugesetzten Salzsäure zu, welche etwa zu 1 pCt. in der Lösung enthalten war. Schulze (34), der später fand, dass schon 0,1 proc. Salzsäure Hemicellulose löst, glaubte, dass bereits im Magen unter dem Einfluss der Magensalzsäure ein Theil der Hemicellulose in



Lösung gehen kann. Dies konnte Slowtzoff (60) bestätigen: Wenn er gekochten und ungekochten Magensaft mit 0,2—0,3 proc. Salzsäure auf Xylan wirken liess, so trat in beiden Proben Zuckerbildung ein. Ptyalin und Pankreas lösten Xylan nicht.

In neuerer Zeit hat Saiki (40) mit einer Anzahl von Meeresalgen, darunter Agar-Agar, Verdauungsversuche ausgeführt. Wenn er die Algen mit Speichel, Pankreassecret nach Injection von Secretin, Pankreasextract und Darmextract von Hunden und Schweinen, ferner mit Malz- und Takadiastase und Inulase bei 40° 20 Stunden im Brutschrank hielt, so konnte er bei Verwendung von irländischem und isländischem Moos nur mit Takadiastase und Inulase geringe Zuckerbildung nachweisen. Ich selbst habe versucht, den löslichen Agar durch Fermente in Zucker überzuführen, ohne allerdings genaue quantitative Zuckerbestimmungen dabei auszuführen. Eine wässerige dünne Agarlösung giebt mit Trommer, wie schon erwähnt, eine trübe, schmutzig braune Farbe beim Erhitzen, die gegen die sonstige Reaction bei Untersuchung zuckerhaltiger Flüssigkeiten, bedingt durch den Ausfall schön rothen Kupferoxyduls, stark absticht. Wenn ich nun gelösten Agar mit Speichel, Takadiastase, Pankreaspresssaft und Pankreatinsodalösung, welche sämmtlich sich gegen Stärke wirksam zeigten, versetzte, 3 Tage im Brutschrank liess und dann in der gleichen Verdünnung wie eine wässerige Controllagarlösung die Trommerprobe anstellte, so erhielt ich niemals einen deutlich positiven Ausfall der Probe, sondern immer nur die erwähnte schmutzig braunrothe Färbung, woraus ich schloss, dass eine wesentliche Verzuckerung nicht stattgefunden hatte.

Bemerkenswerth ist, dass auch für die Hemicellulosen beim niederen Thier hydrolysirende Fermente gefunden worden sind. Seillière fand im Secret des Hepato-Pankreas von Helix pomatia (61), im Secret des Verdauungskanals gewisser Käferlarven (Phymatodes variabilis L.) (62), ferner ausser bei Helix pomatia auch bei anderen Helixarten und bei der sogenannten Egelschnecke (Limax) und schliesslich im Hepato-Pankreas der Napfschnecke (Patella vulgata L.) (63), die zu den Gastropoden gehört, ein Ferment, welches Xylan energisch in Zucker umwandelt und welches er Xylanase nannte.

Ueber das Verhalten der Hemicellulosen gegen Bakterien ist wenig bekannt. Saiki (40) prüfte die Einwirkung von Coliculturen auf Nährböden, welche aus gepulverten Meeresalgen und Moosen bestanden und mit Witte-Pepton versetzt waren. Er konnte hierbei keine Zuckerbildung beobachten. Auf einem der Nährboden (Agar-Agar, Cetraria, Chondrus) fand sich regelmässig eine geringe Gasentwicklung. Frühere Untersuchungen von Hoppe-Seyler (64) machen es wahrscheinlich, dass die Hemicellulose unter Umständen in ähnlicher Weise einer Vergährung anheimfallen kann wie die Cellulose: Wenn er lufttrockenes Xylan mit Flussschlamm versetzte, beobachtete er wie bei der Cellulose eine langsam eintretende Gährung unter Bildung von Essigsäure, Kohlensäure und Sumpfgas, welche ausserordentlich lange Zeit in Gang blieb, so dass noch nach einem halben Jahre reichliche Gasentwicklung vorhanden war. Slowtzoff (60) fand, dass Xylan in faulender Flüssigkeit erst vom



8. Tage ab verschwindet. Dass es Bakterien giebt, die Hemicellulose durch Vergährung lösen können, hat auch Ankersmit (65) gezeigt. Es sind Stäbchen, welche mit dem Bacillus asterosporus identisch sind. Er konnte dieselben aus Heu züchten. Sie kamen aber nur in geringer Zahl vor und können seiner Ansicht nach bei den Verdauungsvorgängen im Darmkanal des Rindes keine wesentliche Rolle spielen.

Ueber die Verdaulichkeit der Hemicellulosen liegen eine grössere Anzahl Untersuchungen vor. Ich beginne mit den niederen Pflanzenfressern. Hier habe ich bei den schon oben erwähnten Versuchen an Raupen (55) und Schnecken gleichzeitig mit der Cellulose auch die Hemicellulosen des Futters und der Excremente bestimmt. Für die Raupen erhielt ich folgende Zahlen:

I.

Gefressen: 6,696 Trockensubstanz = 1,5133 Hemicellulose
Ausgeschieden: 4,672 Trockenkoth = 0,8082 „

Verdaut: 0,7051 Hemicellulose
= 46,6 pCt.

II.

Gefressen: 5,437 Trockensubstanz = 1,2288 Hemicellulose
Ausgeschieden: 3,788 Trockenkoth = 0,5265 „

Verdaut: 0,7023 Hemicellulose
= 57,1 pCt.

Raupen verdauen also Hemicellulosen ziemlich gut, ebenso aber auch Schnecken, wie folgende Zahlen zeigen:

I.

Gefressen: 1,2744 Trockensubstanz = 0,0926 Hemicellulose
Ausgeschieden: 0,4020 Trockenkoth = 0,0857 „

Verdaut: 0,0069 Hemicellulose
= 7,45 pCt.

II.

Gefressen: 1,2529 Trockensubstanz = 0,1328 Hemicellulose
Ausgeschieden: 0,3730 Trockenkoth = 0,0407 „

Verdaut: 0,0921 Hemicellulose
= 69,3 pCt.

Bei der Prüfung der Verdaulichkeit der Hemicellulosen beim höheren pflanzenfressenden Thiere ist man fast immer von den Pentosanen ausgegangen, da dieselben sich am reichlichsten in den grünen Futtermitteln finden. Folgende Versuche illustriren das Verhalten der Pentosane: Stone und Jones (66) haben Heu an Schafe verfüttert und den Pentosangehalt des Futters mit dem des Kothes verglichen. Das Futter enthielt 8,85—16,16 pCt. Verdaut wurden 44—71 pCt. Pentosan. Weiterhin hat Weiske (67) Versuche über die Pentosanausnutzung angestellt. Verfüttert wurde an Hammel Wiesenheu mit 27,64 pCt. und Hafer mit 15,55 pCt. Pentosanen. Es gelangten durchschnittlich 65,1 pCt.



Pentosane zur Verdauung. Bei Kaninchen erhielt Weiske bei Haferfütterung eine Verdauung der Pentosane von 53,81 pCt. Aehnliche Resultate erzielten Lindsey und Holland (68) bei Verfütterung von Heu und Biertrebern; hier betrug die Verdaulichkeit 55—89 pCt. Nach Slowtzoff's (60) Untersuchungen wurde von Kaninchen reines Xylan im Mittel zu 55,78 pCt. ausgenutzt. Endlich existiren noch Ausnutzungsversuche von Saiki (40) an Hunden. Er fand für Chondrus crispus eine Ausnutzung von 40 pCt., für Cetraria islandica nur eine solche von 19 pCt.

Meine eigenen Untersuchungen über die Verdaulichkeit der Hemicellulosen beim Thier erstrecken sich auf Hunde und Kaninchen[1]). Ich benutzte als Futter gewöhnlichen und löslichen Agar. Es wurde mittels der Strasburger'schen Methode der Gehalt des Agars und der Excremente an zuckerbildender Substanz ermittelt. Für den gewöhnlichen Agar betrug er 77,2 pCt., für den löslichen Agar 67,8 pCt. Die Resultate giebt die Tabelle wieder.

	Futter	Aufgenommener Agar = Hemicellulose	Ausgeschiedene Hemicellulose	Verdaute Hemicellulose pCt.
Kaninchen I	Gewöhnlicher Agar	18,77 = 14,48	7,1	50,9
Kaninchen II	do.	11,8 = 9,11	4,71	48,3
Kaninchen III	Löslicher Agar (in 9 Tagen eingeführt)	95,9 = 65,02	14,2	78.1
Hund	do.	53 = 35,9	11,7	67,3

Ueber die Verdaulichkeit der Hemicellulosen beim Menschen ist sehr wenig bekannt. Es existiren nur einige Ausnutzungsversuche mit Algen und Moosen von Poulsson (69) und Saiki (40). Poulsson verabreichte in zwei Versuchen an gesunde Personen Cetraria islandica (Isländische Flechte[2]). Die eine Person nahm 218,79 g Cetraria-Kohlehydrate und verdaute 107,76 g = 49,25 pCt. Eine zweite Person verdaute von 209,55 Kohlehydraten 96,85 g = 46,22 pCt. Saiki stellte folgende Versuche an:

Nahrung	Ausgeschiedene Hemicellulose	Verdaute Hemicellulose pCt.
20 Agar = 10 Hemicellulose[3])	9,2	8
24 Agar = 12 Hemicellulose	8,8	27
40 Wakama = 4,7 Hemicellulose	3,4	28
45 Kombu = 11,4 Hemicellulose	2,5	78

1) Die Kaninchen wurden gleichzeitig zu anderen Versuchszwecken benutzt, über welche weiter unten berichtet wird. Daselbst finden sich auch genauere Angaben über die Verfütterung des Agars und das Sammeln des Kothes. Beim Hund liess sich der Koth mit Carmin und Knochen exakt abgrenzen.

2) Die gebräuchliche Bezeichnung „isländisches Moos“ ist nach Poulsson falsch.

3) Nach Saiki berechnet.



Saiki citirt Untersuchungen von Oshima (70), welcher die Ausnutzung der Kohlehydrate der gewöhnlichen gemischten Kost zu 98 pCt., die der Kohlehydrate der Meeresalgen und Moose durchschnittlich nur zu 59,8 pCt. fand.

Ich habe insbesondere die Verdaulichkeit des löslichen Agars beim Menschen studirt. Der lösliche Agar wird zuweilen vom menschlichen Darm schlecht vertragen, reizt manchmal und macht gern etwas Leibschmerz, Kollern und beschleunigten Stuhlgang, zuweilen starke Diarrhöen. In anderen Fällen erregt er selbst in grösseren Dosen keinerlei Empfindungen. Der Agarkoth ist, wenn keine Diarrhöen auftreten, dickbreiig und klebrig. Der Agar wurde in Lösung verabreicht, entweder in Wasser, Kaffee oder Bouillon. Die übrige Kost war völlig kohlehydratfrei. In den in der Tabelle wiedergegebenen Versuchen traten nach der Aufnahme des Agars keine Störungen (Diarrhöen) ein.

No.	Versuchsdauer	Aufgenommen:		Ausgeschiedene Hemicellulose	Verdaute Hemicellulose	Hemicellulosenverdauung in pCt.
		löslicher Agar lufttrocken	Hemicellulose			
1	1 Tag	100	61,9	46,06	15,84	25,6
2	do.	100	61,9	39,1	22,8	36,8
3	3 Tage	235	145,4	90,5	54,9	37,7
4	do.	240	148,5	**40,8**	**107,7**	**72,5**
5	1 Tag	100	61,9	25,4	36,5	58,9
6	do.	110	67,8	23,4	44,4	65,5

Die Versuchspersonen verhielten sich sämmtlich in Bezug auf ihre Verdauungsorgane normal, nur bei No. 4 bestand eine hochgradige chronische habituelle Obstipation. Es ist nun geradezu überraschend zu sehen, wie ausgiebig die Hemicellulose bei der chronischen Obstipation verdaut wird. Das verdaute Hemicellulosequantum ist im Vergleich zu Fall 3, der ebenfalls 3 Tage im Versuch war und nur wenig grössere Nahrungsmengen genommen hat, etwa doppelt so gross. Auch die Kothtrockensubstanzen verhalten sich entsprechend: No. 3 hatte in 3 Agartagen 389,8, No. 4 dagegen nur 166,1 g Trockenkoth. Ich kann hierin also wiederum eine Bestätigung der von Schmidt und Strasburger gemachten und von mir (71) durch Versuche festgelegten Beobachtungen erblicken, dass bei der chronischen habituellen Obstipation eine ausserordentlich gute Nahrungsausnutzung stattfindet, welche alle Nahrungsbestandtheile, Eiweiss, Fett und Kohlehydrate (71), Cellulose (43) und nach meinen jetzigen Beobachtungen auch die Hemicellulosen gleichmässig betrifft.[1])

1) Neuerdings hat Pletnew (Zeitschrift f. experim. Pathol. und Terapie 1908, 5. Bd. 1. Heft) meine Untersuchungen über die Obstipation nachgeprüft und meine Resultate nach der quantitativen Seite hin für Eiweiss, Fett und Kohlehydrate in allen Punkten bestätigt.



Weitere Untersuchungen über den Ablauf der Cellulose- und Hemicelluloseverdauung beim Menschen und über den Nährwerth und Nutzeffect der genannten Substanzen für den menschlichen Organismus.

Nachdem festgestellt ist, dass der Mensch Cellulose und Hemicellulosen reichlich zu verdauen vermag, erhebt sich die Frage, ob es erlaubt ist, den Modus der Verdauung dieser Substanzen, wie er von Kellner (56) für den Wiederkäuer festgestellt ist, ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen, oder ob hier etwa die Verdauungsvorgänge sich nach der Tappeiner'schen (72) Theorie von der Cellulosegährung, analog welcher nach den oben erwähnten Untersuchungen Hoppe-Seyler's (64) ja auch eine Hemicellulosengährung vorzukommen scheint, abspielen.

Gährungsprocesse kommen nach Kellner's Untersuchungen beim Wiederkäuer höchstens für den Theil der Cellulose und Hemicellulosen in Frage, der nicht gelöst und resorbirt wird. Der grösste Theil der genannten Substanzen wird resorbirt, und zwar konnte Kellner in seinen gross angelegten und mit allen Cautelen ausgeführten Respirationsversuchen am Ochsen mit aller Sicherheit feststellen, dass die Cellulose und die Furfurol gebenden Substanzen (Pentosane) an der Fettbildung theilnehmen und Eiweiss sparen. Dieses Verhalten der Pentosane und Cellulose hat nichts Ueberraschendes, wenn man sich einmal vergegenwärtigt, welche Mengen der fraglichen Substanzen denn der Wiederkäuer verarbeitet. Zum Beispiel verzehrt und verdaut ein Ochse von 680 kg innerhalb 24 Stunden folgende Quantitäten (56):

	Trockenfutter kg	Rohprotein kg	Fett kg	N-freie Extractstoffe pentosanfrei kg	Pentosane kg	Rohfaser kg
Verzehrt:	10,283	1,160	0,212	3,284	**2,309**	**3,185**
Im Koth:	3,887	0,422	0,097	0,890	0.824	1,281
Verdaut:	6,396	0,738	0,115	2,394	**1,485**	**1,904**

Bei Betrachtung dieser Zahlen erscheint es schon von vornherein ganz undenkbar, dass Substanzen, welche über die Hälfte des Futters und der verdauten Substanz ausmachen, lediglich als Ballast für den Darm oder nur dazu eingeführt werden, um durch Bakterien zersetzt und damit des grössten Theiles ihres Nährwerthes beraubt zu werden. Ein 680 kg schweres Thier kann von der verhältnissmässig geringen Menge Eiweiss, Fett und Kohlehydrate, welche übrig bleibt, wenn wir die Pentosane und die Rohfaser als nutzlos ansehen würden, seinen Bedarf nicht decken. Gerade die Pentosane und die Rohfaser sind es, mit denen das Thier sein Kohlehydratbedürfniss befriedigt und Fett ansetzt. Kurz, ein derartiges Verhalten würde allem, was wir über die Zweckmässigkeit der physiologischen Ernährungs- und Verdauungsvorgänge beim Thier wissen, widersprechen. Die Unmöglichkeit einer solchen Annahme ist ja auch durch Kellner hinreichend gezeigt worden.



Da nun der Verdauungskanal des Menschen wesentlich anders beschaffen ist als der der Wiederkäuer und hier doch bei der Celluloseverdauung ganz andere Vorgänge stattfinden könnten, so würde es nicht angängig sein, ähnliche Verhältnisse beim Menschen vorauszusetzen, wenn sich nicht aus meinen (43) früheren Untersuchungen über Cellulose eine Anzahl von Thatsachen ergeben hätten, die es sehr wahrscheinlich machen, dass die Verdauung in derselben Weise vor sich geht, wie beim Pflanzenfresser, d. h. dass die Cellulose in eine lösliche Form gebracht und als solche zum grössten Theil resorbirt wird, während nur ein kleiner Theil der Zersetzung durch Mikroorganismen anheimfällt. Die Gründe, die mich zu dieser Annahme veranlassten, waren folgende:

1. Der auffallende Antagonismus zwischen Celluloseverdauung und Bakteriengehalt im Koth bei der chronischen habituellen Obstipation. Hier findet trotz verminderten Bakteriengehaltes eine wesentlich bessere Celluloseausnutzung statt wie beim Normalen.

2. Der auffallende Antagonismus zwischen der Energie der Gährungsprocesse und der Grösse der Celluloseverdauung bei den Fällen von Gährungsdyspepsie. Trotzdem hier die Cellulose reichlich Gelegenheit zur Vergährung hat, ist ihre Lösung wesentlich schlechter als beim Normalen.

3. Verhält sich die Cellulose bezüglich ihrer Ausnutzung wie Eiweiss, Fett und Kohlehydrate, d. h. in den Fällen, in denen diese Nahrungsbestandtheile am besten ausgenutzt werden, zeigt auch die Cellulose die höchsten Ausnutzungswerthe und umgekehrt.

4. Die Cellulosesumpfgasgährung ist ein so langsam verlaufender Process, dass bei der schnellen Passage des Darminhaltes durch den menschlichen Darm den Gährungsbakterien kaum Zeit bleibt, genügend in Action zu treten. Diese Ansicht vertritt Slowtzoff (60) auch für die Hemicellulosen auf Grund seiner Versuche mit Xylan. Eine ausschliesslich bakterielle Lösung der Cellulose ist noch nicht einmal für den Cöcalinhalt des Pflanzenfressers sichergestellt.

Da sich nun für die Hemicellulosen dasselbe Verhalten, wenigstens bezüglich der Punkte 1, 3 und 4 herausgestellt hat und Cellulose und Hemicellulosen auch in ihrem sonstigen oben geschilderten Verhalten zahlreiche Analogien aufweisen, so ist man, glaube ich, berechtigt, die aus dem Verhalten der Cellulose sich ergebenden Folgerungen bezüglich des Verdauungsvorganges auch ohne weiteres auf die Hemicellulosen zu übertragen.

Noch ein weiteres Moment spricht beim Pflanzenfresser für Resorption der Pentosane, nämlich das häufige Auftreten von Pentosanen im Harn. Im Kaninchenharn sind nach Neuberg und Wohlgemuth (73) stets Pentosane vorhanden. Bei Verfütterung reiner Pentosane treten diese in erheblichen Mengen in den Harn über. Vom leicht löslichen Araban fanden Neuberg und Wohlgemuth 9 pCt., vom Xylan Slowtzoff (60) 1,5—4,6 pCt., und zwar als lösliches Xylan, im Urin wieder, wobei ein Uebergang der Pentosane in reducirende Zucker nie beobachtet wurde. Weiske (67) fand bei Schafen und Kaninchen bei Heu- und Haferfütterung meist nur schwache Furfurolreaction im



Harn. Das Auftreten von Pentosanen im Harn wäre nicht zu erklären, wenn diese Substanzen nicht als solche resorbirt würden und in das Blut und die Körpersäfte eindrängen. In der That konnte Slowtzoff (60) in den Muskeln, in der Leber und im Blut seiner Xylanthiere Xylan nachweisen. Der normale menschliche Harn ist dagegen pentosanfrei. Es kann aber bei gesteigerter Zufuhr pentosanhaltigen Materials auch beim Menschen solches in den Harn übertreten. Nach Beobachtungen Blumenthal's (74) scheinen einzelne Individuen zur Ausscheidung von Pentosanen, zu einer „alimentären" oder, wie C. Neuberg (47) als bessere Benennung vorschlägt, „arteficiellen" Pentosanurie disponirt zu sein, wenigstens konnte er wiederholt nach Genuss von Heidelbeeren, Kirschen und Pflaumen Pentosane in einer Menge von 0,2—0,5 pCt. im Harn sonst normaler Personen auftreten sehen. Blumenthal (74) stellt sich vor, dass die Nahrungspentosane hydrolytisch in monomolekuläre reducirende Zucker (rechtsdrehende l-Arabinose) überführt werden. Neuberg (47) bemerkt hierzu, dass das Vorkommen reducirender Pentosane im Harn nach Genuss von Früchten eine sehr seltene Erscheinung ist. Immerhin spricht die Thatsache doch dafür, dass die Hemicellulosen, wenigstens die Pentosane, auch vom Menschen resorbirt werden können. Setzt man nun, wofür alles spricht, beim Menschen Lösung und Resorption der Cellulose und der Hemicellulosen voraus, wobei man mit Schulze (3) von vornherein annehmen kann, dass die leicht hydrolysirbare Hemicellulose der Cellulose an Nährwerth nicht nur gleichsteht, sondern sie sogar noch übertrifft, so würde es von grösster Wichtigkeit sein festzustellen, welches denn die bei der Verabreichung dieser Substanzen entstehenden Endprodukte sind und in welcher Form diese Körper resorbirt werden. Denn wenn auch die Cellulose als Nahrungsmittel praktisch für den Menschen kaum in Frage kommt, da die Cellulosemengen, die der Mensch aufnehmen kann, dazu viel zu klein sind, so wäre eine Lösung dieser Frage für die menschliche Physiologie doch von grossem theoretischen Interesse. Auch die Hemicellulosen haben zunächst rein theoretisches Interesse, denn solange der Mensch genügende Mengen Hexosen und deren Derivate, die unzweifelhaft leichter hydrolysirt werden, in seiner Nahrung hat, solange benutzt er das leichter assimilirbare Material [Neuberg (47)]. Da es aber gelingt, wie wir gesehen haben, beim Menschen so grosse Mengen Hemicellulosen einzuführen und zur Verdauung zu bringen, dass ihre Resorption den Stoffwechsel unbedingt in irgend einer Form beeinflussen muss, was bei den geringen vom Menschen verdauten Cellulosemengen nicht immer der Fall zu sein braucht, so können die Hemicellulosen neben dem rein theoretischen Interesse auch eine grosse praktische Bedeutung für die Ernährung des Menschen gewinnen, dann nämlich, wenn es sich darum handelt, die Hexosen in der Nahrung aus irgend welchen Gründen durch andere Kohlehydrate zu ersetzen.

Der einfachste Vorgang der Hemicelluloseverdauung würde, wie auch Weiske (67) und Blumenthal (74) annahmen, der sein, dass die Hemicellulosen wie Stärke in ihre entsprechenden Zucker überführt werden, als solche zur Resorption gelangen und hierauf oxydirt werden, dass sie

der Hauptsache nach als Heizstoff sowie als Eiweiss und Fett sparendes Material im Organismus Verwendung finden. Dann käme es nur darauf an zu wissen, wie die verschiedenen Zuckerarten im Organismus verwerthet werden, ob sie sich insbesondere verhalten wie Traubenzucker, d. h. ob sie Glykogen bilden.

Ueber das Verhalten der verschiedenen Zucker liegen eine grosse Anzahl Untersuchungen vor, von denen ich nur die wichtigsten kurz erwähnen will. Von der Galactose ist folgendes bekannt: Hofmeister (75) stellte fest, dass Galactose und Milchzucker von allen Zuckerarten am leichtesten in den Harn übergehen. C. Voit (76) sprach nun zunächst dem Milchzucker und der Galactose die Fähigkeit Glycogen zu bilden ab auf Grund von Versuchen an ausgewachsenen Kaninchen. Den Grund dieser negativen Ergebnisse zeigte später Weinland (77). Er fand nämlich im Dünndarm junger Säugethiere, Hunde und Kaninchen eine Lactase, welche den ausgewachsenen Kaninchen fehlt. Die Fähigkeit Glycogen zu bilden ist demnach bei jungen Kaninchen vorhanden, ausgewachsenen Kaninchen aber, wie sie C. Voit benutzte, fehlt sie. Auch andere Autoren fanden, dass Galactose im Stande ist, Glycogen zu bilden, so Kausch und Socin (78) beim Hunde, Cremer (79) und Sommer (80) beim Kaninchen. In neuerer Zeit hat Brasch (81) wieder ausgedehnte Untersuchungen über Galactose und Milchzucker angestellt und gefunden, dass die Assimilationsgrenze für Galactose beim normalen Menschen zwischen 30 und 40 g liegt (gegen 100—150 g Dextrose). Bei Ueberschreitung dieser Grenze wird aber nur ein Bruchtheil der über die Grenze hinaus zugeführten Galactose zur Ausscheidung gebracht. Hunde reagirten auf Zufuhr kleiner Galactosemengen mit schwacher, auf Zufuhr grosser Mengen mit starker Galactoseausscheidung. Ein Dackel von 9 Kilo schied von 50 g Galactose 16,02 g im Harn aus. Interessant ist, dass bei Verfütterung von 20—30 g Milchzucker an Hunde der Harn nicht reducirt, dass aber auf 10—15 g Galactose Reduction eintritt. Brasch erklärt dies so, dass die Abspaltung der Galactose von der Lactose im Darm selbst oder in der Darmwand in sehr langsamem Tempo stattfindet, sodass immer nur minimale Mengen Galactose der Leber zugeführt werden, welche innerhalb der Assimilationsfähigkeit liegen. Bei Zufuhr reiner Galactose in grösseren Mengen tritt aber eine Ueberschwemmung der Leber ein und diese vermag die eingeschwemmte Menge nicht mehr zu bewältigen. Hier liegt also ein ähnliches Verhältniss vor wie zwischen Stärke und Dextrose. Ob Galactose Glycogen bildet, prüfte Brasch (81) nach dem Vorgang von Cremer und Ritter (82) an Phlorhizinhunden und -Kaninchen. Er fand bei Verabreichung der Galactose per os bei beiden Thiersorten gleichmässig ein Absinken der N-Ausscheidung, einen Anstieg der Zuckerausscheidung und durch diese beiden Momente bedingt eine Erhöhung des Coefficienten D : N. Es wird ein Theil der Galactose verbrannt, ein Theil giebt Veranlassung zur Erhöhung der ausgeschiedenen Dextrose, ein Theil wird als Galactose im Harn wieder ausgeschieden. Es findet also unzweifelhaft Glycogenbildung statt, wenn auch in beschränkterem Maasse als aus Traubenzucker.

Auch über die Verwerthung der Pentosen existiren eine grosse Zahl von Arbeiten, von denen ich wiederum nur die wichtigsten anführen will. Nach der Entdeckung der Pentosurie von Salkowski und Jastrowitz (83) 1892 fand Ebstein (84), dass Arabinose und Xylose auch in kleinsten Dosen nicht vom Menschen assimilirt werden können. Auch Frentzel (85) und Neuberg und Wohlgemuth (86) fanden keine Glycogenbildung aus Pentosen. Dagegen wies Cremer (79) nach, dass der Mensch Arabinose sehr wohl zu assimiliren vermag und dass Xylose und Arabinose beim Huhn, Arabinose und Rhamnose beim Kaninchen Glycogen bilden. Lindemann und May (87) fanden, dass die Rhamnose im Organismus des gesunden Menschen bis zu 92 pCt. verwerthet wird. Ausgezeichnete Verwerthung fand auch v. Jacksch (88) für die drei Pentosen beim Menschen. Arabinose wird nach



Bergell (89) vom Gesunden in solcher Menge verbrannt, dass sie bezüglich ihres kalorischen Werthes den Mono- und Disacchariden gleichsteht. Kaninchen konnten durch Gewöhnung täglich 20 g Arabinose vertragen, ohne dass der Harn reducirte. Schliesslich hat noch Cremer (90) durch Respirationsversuche gezeigt, dass die Rhamnose im Organismus in der That verbrennt. Die neuesten Untersuchungen über die Pentosen stammen von Brasch (81), wieder an Phlorhizinhunden und Kaninchen ausgeführt. Er fand interessanter Weise, dass bei beiden Thieren im Gegensatz zur Galactose die N-Ausscheidung meist ansteigt, häufig sogar sehr beträchtlich. Dabei war die Zuckerausscheidung meist nicht gesteigert, nur beim Arabinose- und Rhamnose-Kaninchen in mässigem Grade, sodass der Coefficient D : N zumeist sank. Es lässt sich also hier nach Brasch eine deutliche Glycogenbildung beim Hunde aus Pentosen nicht nachweisen, beim Kaninchen ist sie möglich. Den eigenthümlichen Anstieg der N-Ausscheidung konnte er auch bei nicht diabetischen Hungerthieren zumeist feststellen.

Die Galactose ist somit als sicherer Glycogenbildner charakterisirt. Bezüglich der Pentosen gehen die Ansichten auseinander, doch ist immerhin Glycogenbildung aus Pentosen von einzelnen Autoren mit Sicherheit beobachtet worden.

Wenn demnach aus der Cellulose und den Hemicellulosen wirklich Zucker gebildet würde, so stände der Nährwerth dieser Substanzen ausser allem Zweifel. Nun ist aber nach Beobachtung von Prof. Schmidt und mir (91) die Voraussetzung einer Zuckerbildung aus Cellulose, für den Menschen wenigstens, nicht ohne weiteres zutreffend. Wenn wir an Diabetiker Cellulose verfütterten, so fanden wir die Zuckerausscheidung nie vermehrt. Zur Illustration dieser Thatsache lasse ich die tabellarischen Protokolle zweier Fälle von Diabetes, die in unserer früheren Mittheilung nicht aufgenommen sind, hier folgen (S. 512 und S. 513).

Wir schlossen aus diesen Versuchen, dass Cellulose nicht in Zucker überführt wird, konnten andererseits aber auch, da die Acidosis nicht vermehrt war, nicht zu der Auffassung kommen, dass die Cellulose nach Tappeiner (72) in flüchtige Fettsäuren aufgespalten worden sei.

Schon bei unseren Cellulose-Diabetesversuchen sprachen wir die Vermuthung aus, es möchten sich auch die Hemicellulosen ebenso wie die Cellulose verhalten. Es lag nahe, nachdem uns in dem löslichen Agar ein hemicellulosereiches Präparat zur Verfügung stand, auch grössere Mengen Hemicellulose an Diabetiker zu verfüttern. Es war anzunehmen, dass, wenn im Darm eine Zerlegung der Agarhemicellulose, also des Galactans, in Galactose stattfände, die Versuche ebenso verlaufen müssten, als wenn man Diabetiker mit reiner Galactose füttern würde.

Ueber derartige Versuche mit Galactose liegen eine Anzahl Berichte vor: F. Voit (92) verabreichte an Diabetiker 100 resp. 150 g Lactose und erhielt 49 resp. 114 g Traubenzucker mehr im Harn, als an den Vortagen. In einem anderen Versuch verfütterte er (93) an einen Diabetiker 100 g Galactose und erhielt eine Steigerung von 76 auf 146 Traubenzucker. Galactose war im Urin nicht nachzuweisen. Galactose als solche verabreicht, trägt also ebenso wie die aus Milchzucker abgespaltene zur Vermehrung des Traubenzuckers im Urin bei. Dasselbe zeigt ein Versuch von Minkowski (94) am pankreasexstirpirten Hunde: Auf 50 g Milchzucker erfolgte eine Mehrausscheidung von Traubenzucker um 40 bis 45 g; ferner Versuche von Sandmeyer (95): Auf Milchzuckergaben von 40—50 g fand er bei



Versuch II: M., Otto, Strassenbahnschaffner, 27 Jahre. Diagnose: Diabetes mellitus.

Datum	Diät	N-Gehalt g	Fett g	Zulage	Cellulose darin	Zucker im Urin	Aceton im Urin	Aceton in der Exsp.-Luft	N i. d. Fäces + Urin	Fäces Trocken-substanz g	Cellulose i. d. Fäces g	Körper-gewicht Pfd.
1906 23. 12.	. Täglich: 200 g Hühnerei; 360 g gehacktes Rindfleisch; 400 g mageres Kalbfleisch, gebraten; 500 g Fleischbrühe; 100 g Butter; 0—50 g Schweiz. Käse	38,8	138,4	—	—	137,8	0,107	0,002	29,4		—	—
24. 12.		38,8	138,4	—	—	153,4	0,201	0,002	30,8		—	117
25. 12.		38,8	138,4	—	—	108,4	0,117	0,001	25,8	236	—	—
26. 12.		38,8	138,4	—	—	125,8	0,214	0,001	30,1		—	—
27. 12.		38,8	138,4	—	—	76,8	0,132	—	32,8		—	118
Mittelzahlen pro Tag in Periode 1		38,8	138,4	—	—	120,4	0,156		29,8	47,2	—	—
28. 12.	Täglich: 200 g Hühnerei; 360 g gehacktes Rindfleisch; 400 g mageres Kalbfleisch, gebraten; 500 g Fleischbrühe; 100 g Butter; 0—50 g Schweiz. Käse	38,8	138,4	präparirtes Weisskraut 50,1	7,8	100,7	0,174	0,001	36,7			—
29. 12.		38,8	138,4	50,6	7,8	72,6	0,050	0,001	31,0			—
30. 12.		38,8	138,4	30,6	4,8	94,2	0,073	0,001	29,8	245	4,9	119
31. 12.		38,8	138,4	35,1	5,5	77,8	0,047	0,001	20,4			—
1907 1. 1.		38,8	138,4	35,2	5.5	72,4	0,027	—	32,9			—
Mittelzahlen pro Tag in Periode 2		38,8	138,4	40.4	6,3	83,5	0,075		30,2	49,0	0,98	—
2. 1.	Täglich: 200 g Hühnerei; 360 g gehacktes Rindfleisch; 400 g mag. Kalbfleisch, gebraten; 500 g Fleischbrühe; 100 g Butter; 0—50 g Schweiz. Käse	38,8	138,4	—	—	54,0	0,107	0,003	29,3		—	120
3. 1.		38,8	138,4	—	—	81,2	0,081	0,005	35,6		—	—
4. 1.		38,8	138,4	—	—	51,0	0,050	0.002	32,2	205	—	—
5. 1.		38,8	138,4	—	—	43,3	0,120	0,002	33,5		—	—
6. 1.		38,8	138,4	—	—	90,1	0,071	0,002	31,5		—	121
Mittelzahlen pro Tag in Periode 3		38,8	138,4	—	—	63,9	0,089		32,0	41	—	—

partiell pankreasexstirpirten Hunden erhebliche Mehrausscheidung von Traubenzucker und wahrscheinlich keinen Milchzucker im Harn; auf 60 g Galactose wurden 57 g Traubenzucker im Harn mehr ausgeschieden, wobei nur geringe Mengen Galactose im Harn gefunden wurden. Nach diesen Versuchen war zu schliessen, dass der Diabetiker Galactose besser in Traubenzucker zu überführen vermag als der normale Mensch. In dieser Beziehung gaben Versuche von Bauer (96) und Brasch (81) etwas andere Resultate. Nach Bauer scheiden leichte Diabetiker bei geringer Galactosedarreichung weder Dextrose noch Galactose aus, bei grossen Mengen tritt Galactosurie auf. Schwere Diabetiker scheiden bei geringer Galactosedarreichung zuerst Dextrose aus, bei grossen Mengen Dextrose und Galactose. Ein schwerer Diabetiker von Brasch schied auf 130 g Galactose 71,5 g, auf 100 g Galactose 74,5 g Traubenzucker mehr aus; ein mittelschwerer Diabetiker reagirte auf 100 g Galactose mit einer Mehrausscheidung von 36 g Traubenzucker. Doch fand Brasch im Gegensatz zu den anderen Autoren ziemlich beträchtliche Galactosemengen im Harn wieder und glaubt, dass F. Voit (92, 93) und Sandmeyer (95) die Galactose im Harn übersehen haben. Immerhin zeigen aber auch diese Versuche, dass die Galactose bei reichlicher Zufuhr den Traubenzucker beim Diabetiker vermehrt. Nach Aufnahme von 30 g fand Brasch übrigens beim Diabetiker keine Galactose im Harn, d. h. die Assimilationsgrenze liegt beim Diabetiker nicht tiefer als beim Gesunden.

Versuch III. M., Johanne, verheirathet, 57 Jahre. Diagnose: Diabetes mellitus.

Datum	Diät	N-Gehalt g	Fett g	Zulage	Cellulose darin	Zucker im Urin g	Aceton im Urin	Aceton in der Exsp.-Luft	N i. d. Fäces + Urin	Fäces Trocken-substanz g	Cellulose i. d. Fäces g	Körper-gewicht Pfd.
1906	Wird nicht ganz gleichmässig genommen. Im Durchschnitt täglich: 267 g Hühnerei; 223 g gehacktes, rohes Rindfleisch; 322 g mageres Kalbfleisch, gebraten; 450 g Fleischbrühe; 91 g Butter											
1. 3.		29,2	119,2	—	—	1,9	0,317	—	20,1		—	—
2. 3.		29,2	119,2	—	—	0	0,166	0,011	14,4		—	—
3. 3.		29,2	119,2	—	—	0	0,158	0,011	24,4	94	—	—
4. 3.		29,2	119,2	—	—	0	0,198	0,012	21,1		—	104
5. 3.		29,2	119,2	—	—	0	0,083	0,008	20,6		—	—
Mittelzahlen pro Tag in Periode 1		29,2	119,2	—	—	0,37	0,195		20,1	19	—	—
				präparirtes Weisskraut								
6. 3.	Im Durchschnitt täglich: 191 g Hühnerei; 232 g gehacktes, rohes Rindfleisch; 368 g Kalbfleisch; 500 g Fleischbrühe; 95 g Butter	31,6	114,4	24,7	5,9	0	0,085	0,010	21,4			—
7. 3.		31,6	114,4	23,8	5,8	0	0,137	0,001	22,6			—
8. 3.		31,6	114,4	28,1	6,8	0	0,090	0,015	19,0	133	9,8	—
9. 3.		31,6	114,4	26,5	6,4	0	0,096	0,0	24,8			—
10. 3.		31,6	114,4	28,2	6,8	0	0,096	0,0	21,6			—
Mittelzahlen pro Tag in Periode 2		31,6	114,4	26,3	6,5	0	0,106		21,9	26,6	1,98	—
11. 3.	Im Durchschnitt täglich: 192 g Hühnerei; 138 g gehacktes Rindfleisch; 330 g Kalbfleisch; 500 g Fleischbrühe; 95 g Butter	26,5	112,5	—	—	0	0,072	0,0	22,9		—	—
12. 3.		26,5	112,5	—	—	0	0,084	0,002	23,4		—	—
13. 3.		26,5	112,5	—	—	0	0,156	0,0	21,0	68	—	—
14. 3.		26,5	112,5	—	—	0	0,071	0,0	19,0		—	105
15. 3.		26,5	112,5	—	—	0	0,131	0,0	16,7		—	—
Mittelzahlen pro Tag in Periode 3		26,5	112,5	—	—	0	0,103		22,6	13,6	—	—

Ueber das Verhalten der Pentosen beim Diabetiker ist folgendes bekannt: Ebstein (84) fand, dass der Diabetiker Arabinose und Xylose nicht zu assimiliren vermag. Im Gegensatz hierzu fanden Lindemann und May (87) bei einem vorher zuckerfreien Diabetiker nach Aufnahme von 65 g Rhamnose 7,27 g im Harn, 2,85 g im Koth wieder. Der Diabetiker zerlegt also die Rhamnose zum grössten Theil ohne dass die Traubenzuckerausscheidung erhöht wird. Allerdings fand sich bei dem vorher zuckerfreien Patienten neben der Rhamnose eine geringe Menge Traubenzucker im Harn auch über den Rhamnosetag hinaus, was die Autoren auf eine Schädigung der zuckerzerlegenden Fähigkeit des Organismus durch die Rhamnose zurückführen, eine Beobachtung, welche auch Bergell (89) bei Verabreichung von Arabinose an zuckerfreie Diabetiker machte, ohne dass man die Traubenzuckerausscheidung von der Rhamnose selbst hätte ableiten können. v. Jacksch (97) fand bei Diabetikern folgendes Verhalten der Pentosen: Arabinose wird zu 48—82 pCt. im Harn ausgeschieden, erhöht die N-Ausscheidung und damit die Zuckerausscheidung sehr stark (z. B. von 365,13 Traubenzucker vor dem Versuch auf 520,82 Traubenzucker am Versuchstag bei Verabreichung von 50 g Arabinose) und macht Diarrhöen; Xylose macht enormen Eiweisszerfall, tritt aber nur in Spuren im Harn auf; Rhamnose erhöht die N-Ausscheidung, macht Diarrhöen und wird zu 27—40 pCt. im Harn ausgeschieden. Schliesslich fand noch Brasch (81), dass Arabinose beim Diabetiker die N-Aus-



scheidung stark erhöht, weniger Rhamnose und Xylose, ohne dass dabei die Traubenzuckerausscheidung in die Höhe ging. Es ist danach im ganzen ein ungünstiger Einfluss, den die Pentosen auf den Diabetes haben.

Bei Anstellung der Cellulose-Diabetikerversuche von Prof. Schmidt und mir (91), die wir im Februar 1906 in Angriff nahmen, ebenso bei Ausführung der Versuche über die Toleranz der Diabetiker gegen Hemicellulosen, die ich im Winter 1907 ausführte und über die ich im folgenden berichten will, waren uns ähnliche Versuche von Poulsson (69) unbekannt geblieben. Auch Poulsson hält es von vornherein für wahrscheinlich, dass die Hemicellulosen im Organismus des Menschen zerlegt und ausgenutzt werden und dass sie als Nahrungsmittel für den Menschen eine Rolle spielen können, besonders beim Diabetiker als Ersatz für Stärke und Zucker, eine Vermuthung, welche auch von Prof. Schmidt und mir (91) für Cellulose und Hemicellulosen ausgesprochen wurde und die Veranlassung zu unseren Untersuchungen gab. Poulsson hat 4 Versuche an Diabetikern ausgeführt. Als Fütterungsmaterial benutzte er die Cetraria islandica und in einem Falle auch die Cetraria nivalis. Nach einigen ergebnisslosen Versuchen gelang es ihm, aus den Flechten ein Brot herzustellen: die Flechten wurden grob gemahlen, als Bindemittel diente Hühnereiweiss und es wurde bei möglichst niedriger Temperatur gebacken. Dieses Brot ist, wie ich mich selbst überzeugt habe, ziemlich trocken und besitzt einen unangenehm faden Geschmack. Es sieht schwarzbraun aus und dürfte, wenigstens in unseren Gegenden, nicht gerade gern genommen werden.

Die Versuche von Poulsson sind folgende:

1. 42jähriger Mann. Bei strenger Diät täglich 50—60 g Zucker im Harn. Auf gewöhnliches Brot starker Anstieg des Zuckers und der Diurese. Tägliche Zuckermenge vor dem Versuch 48—50 g, währond des Versuchs, wobei in 6 Tagen 380 g Flechtenbrot (Cetraria nivalis) = 304 Flechtenkohlehydrate genommen wurden, 44—45 g, in der Nachperiode 48—57 g.

2. 63jährige Frau. Bei strenger Diät zuckerfrei. Nach 200 g Weizenbrot 75—94 g Zucker. Bei 263 g Flechtenbrot (Cetraria islandica) = 184 g Kohlehydrate in $6^1/_2$ Tagen zuckerfrei. Bei 75 g Weizenbrot in $1^1/_2$ Tagen 9 g Zucker im Harn.

3. 55jähriger Mann. Bei strenger Diät 20 g Zucker. Bei tägl. 100 g Flechtenbrot 20 g Zucker, bei tägl. 175 g Flechtenbrot 20 g, bei tägl. 200 g Flechtenbrot 35—45 g Zucker im Harn. Auf 100 g Weizenbrot 80—90 g Zucker.

4. 65jährige Frau. Bei strenger Diät zuckerfrei. Auf tägl. 100 g Weizenbrot 42—46 g Zucker. Auf tägl. 100 g Flechtenbrot 36—44 g Zucker.

Poulsson citirt aus der älteren Litteratur noch Külz (Beitr. z. Path. und Therap. d. Diabetes mellitus, Marburg 1874) und Cantani (Der Diabetes mellitus. Aus dem Italienischen von S. Hahn. Berlin 1877), welche beide das Flechtenbrot für Diabetiker empfehlen, ohne specielle Versuche mitteilen zu können, ferner eine Angabe eines norwegischen Arztes Bugge (Forhandlinger i det medicinske Selskab. Kristiania 1879), welcher bei einem Diabetiker bei Ersatz von gemischter Kost durch Flechtenbrot Sinken der Diurese und der Zuckermenge fand.

Die Cetraria islandica enthält nach den übereinstimmenden Analysen von Poulsson (69) und K. Müller (31) eine wasserlösliche Hemicellulose, das Lichenin, welches bei der Hydrolyse Dextrose liefert, ferner wasserunlösliche Hemicellulosen, nämlich Dextran, Galactan und in

geringerer Menge Pentosan. Nach Ulander (32) ist auch noch Mannan in der Flechte enthalten. Ganz entsprechend ist nach Poulsson auch die Cetraria nivalis zusammengesetzt. Meiner Ansicht nach ist die Zusammensetzung aus so vielen Hemicellulosen zur Anstellung von Versuchen an Diabetikern nicht sehr vortheilhaft, denn wenn wirklich Zucker gebildet würde, so würde man nicht entscheiden können, welcher der Hemicellulosen die Zuckerausscheidung zur Last fällt. Deshalb ist es besser, einfach zusammengesetzte Präparate zu verfüttern. Der von mir verwendete Agar, der nur Galactan enthält, entspricht dieser Forderung. Ferner vermisse ich bei Poulsson Angaben über die in den Fäces wieder ausgeschiedenen Hemicellulosemengen. Nach meinen Erfahrungen (s. o.) ist die Ausnutzung der Hemicellulosen beim Menschen so verschieden, dass es mir nicht angängig erscheint, wie dies Poulsson thut, die bei 2 Versuchen an Gesunden erhaltenen, wenn auch gut übereinstimmenden Verdauungszahlen (49,25 und 46,22 pCt.) gleichsam als Standardzahlen auch auf alle anderen Fälle anzuwenden. Beim Menschen kann man doch nicht immer eine gleich gute Verdauung derartiger Substanzen erwarten, wie etwa beim Pflanzenfresser, dessen Darm zur Verarbeitung solcher Pflanzen besser eingerichtet ist. Deshalb ist es richtiger, beim Menschen in jedem Falle die Ausnutzung der Hemicellulosen zu bestimmen, wenn man nicht auf Vermuthungen angewiesen sein will.

Den Einfluss der Hemicellulosen auf die diabetische Stoffwechselstörung prüfte ich an 2 Diabetikern unter Controlle der Zucker-, N- und Acetonausscheidung bei möglichst gleicher Diät. Alles Nähere ist aus den Tabellen (S. 516—517 und S. 518—519) ersichtlich.

Das Resultat der Versuche ist kurz folgendes: Diabetiker mit sehr geringer Toleranz gegen die gewöhnlichen Kohlehydrate vertragen die Hemicellulose des Agars sehr gut, d. h. sie reagiren darauf weder mit vermehrter Zuckerausscheidung noch mit stärkerer N-Ausscheidung, verhalten sich also ganz anders, als der Diabetiker bei Galactosefütterung und geben damit eine Bestätigung der Erfahrungen, die Poulsson (69) bei seinen Diabetikern und Prof. Schmidt und ich (91) bei den Cellulosediabetikern gesammelt haben. Besonders überzeugend wirkt Versuch II mit seiner so überaus reichlichen Hemicellulosenausnutzung. N-Retentionen, wie wir sie bei den Cellulosediabetikern beobachtet haben, kamen nicht vor. Etwas auffallend und verschieden von den Celluloseversuchen ist das Verhalten der Acetonausscheidung. In meinen beiden Versuchen ist in der Agarperiode die Gesammtacetonmenge erhöht; der 2. Agartag liefert immer die höchsten Acetonwerthe. Von der Bedeutung dieser Vermehrung der Acetonmenge wird später die Rede sein.

Da ein ungünstiger Einfluss der Hemicellulosen auf die diabetische Stoffwechselstörung nicht zu erkennen ist, so kommen sie als Nahrungsmittel für den Diabetiker ernstlich in Frage. Es ist kein Grund vorhanden zu der Annahme, dass die Menge der resorbirten Hemicellulose nicht auch vollständig für den Organismus verwerthet wird. Unter der Voraussetzung, dass sie nur als Brennmaterial fungirt, würden die im



Versuch I. S., Josef, Bergarbeiter, 18 Jahre.

Datum	Diät	N	Fett	Kohlehydrate
18. 11. 1907	200 gehacktes Rindfleisch, 200 Kalbsbraten, 100 Butter, 300 Weissbrot, 50 Speck, 50 Käse, 500 Milch, 150 Ei, 600 Bouillon = 3144,8 Calorien.	29,85	196,9	179,5
19. 11.	do.	29,85	196,9	179,5
20. 11.	0,5 Carmin, do.	29,85	196,9	179,5
21. 11.	do.	29,85	196,9	179,5
22. 11.	— 92 Kalbsbraten, — 24 Käse, — 12 Speck	23,58	182,9	179,5
	Mittelwerthe pro Tag in Periode I	27,76	192,2	179,5
23. 11.	0,5 Carmin, 200 Rindfleisch, 200 Kalbsbraten, 128,3 Butter, 300 Weissbrot, 25 Speck, 50 Käse, 500 Milch, 150 Ei, 600 Bouillon.	29,87	196,9	179,5
24. 11.	200 Rindfleisch, 200 Kalbfleisch, 156,6 Butter, 300 Weissbrot, 50 Käse, 500 Milch, 150 Ei, 600 Bouillon.	29,88	196,9	179,5
25. 11.	do.	29,88	196,9	179,5
	Mittelwerthe pro Tag in Periode II	29,88	196,9	179,5
26. 11.	0,5 Carmin, 200 Rindfleisch, 200 Kalbsbraten, 156,6 Butter, 300 Weissbrot, 50 Käse, 250 Milch, 150 Ei, 600 Bouillon.	28,63	188,03	164,2
27. 11.	200 Rindfleisch, 200 Kalbsbraten, 156,6 Butter, 300 Weissbrot, 50 Käse, 750 Milch, 150 Ei, 600 Bouillon.	31,13	205,8	190,8
28. 11.	Wie am 24. 11.	29,88	196,9	179,5
	Mittelwerthe pro Tag in Periode III	29,88	196,9	179,5
29. 11.	Wie am 24. 11., 0,5 Carmin.	29,88	196,9	179,5

Versuch I verdauten 54,9 g Hemicellulose 23,7 g Fett, die im Versuch II verdauten 107,7 g 34,3 g Fett sparen können, d. h. 100 g eingeführter Hemicellulose könnten je nach der Grösse ihres Verdauungscoefficienten 16—32 g Fett vor der Verbrennung schützen. Es sind dies ähnliche Zahlen, wie wir sie auch für die Cellulose herausgerechnet haben (91). Doch besteht insofern ein grosser Unterschied zwischen Cellulose und Hemicellulose, als es beim Menschen kaum möglich ist, täglich 100 g Cellulose zuzuführen, wogegen es nicht schwer sein dürfte, täglich 100 g Hemicellulose aufnehmen zu lassen.

Diese nicht uninteressanten Ergebnisse beim Diabetiker forderten dazu auf, dieselben Verhältnisse auch beim Pflanzenfresser zu untersuchen, denn es war denkbar, dass hier andere Vorgänge stattfänden. Es waren hierbei vor allem 2 Punkte zu berücksichtigen:



Diagnose: Diabetes mellitus.

Zulage: Löslich. Agar	= Hemicellulose	Zucker im Urin	Aceton im Urin	N in Fäces + Urin	Fäces: Trockensubstanz	Fäces: Hemicellulose	Ausnutzung der Hemicellulose	Körpergewicht Pfd.
—	—	297,0	—	—	—	—	—	—
—	—	336,0	—	—	—	—	—	—
—	—	363,8	0,0775	34,114		—	—	106,5
—	—	352,3	0,1947	32.321	147,9	—	—	—
—	—	295,9	0,2104	31,692		—	—	—
—	—	337,3	0,1609	32,709	49,3	—	—	—
80,0		308,8	0,1713	34,079				106,0
75,0	145,0	287,8	0,3583	34,271	389,8	90,5	54,9 = 37,7 pCt.	—
80,0		260,5	0,1014	32,123				—
78,3	48,5	285,7	0,2103	33,491	129,9	30,2	18,3	—
—	—	349,6	0,2504	36,678		—	—	106,0
—	—	292,3	0,0967	30,958	114,0	—	—	—
—	—	291,9	0,1205	33,858		—	—	—
—	—	311,3	0,1559	33,831	38,0	—	—	—
10 g Traubenzucker	—	297,5	—	—	—	—	—	106,0

1. war der Einfluss der Agarhemicellulose, des Galactans, auf die N-Ausscheidung des Pflanzenfressers zu prüfen und mit dem der Galactose zu vergleichen, deren N-sparende Wirkung Brasch (81) gezeigt hat. Hierzu schienen nach dem Vorgang nach Brasch Hungerthiere am geeignetsten zu sein.

2. war festzustellen, ob die Agarhemicellulose eben so wie die Galactose beim diabetischen Pflanzenfresser die Zuckerausscheidung vermehrt und ob sie Glycogen bildet.

Auch für diese Versuche, über die ich im Folgenden berichten will, habe ich seiner quantitativ besseren Verdaulichkeit wegen, mit nur wenigen Ausnahmen, den Agar benutzt, da es statthaft erschien, die dabei etwa gewonnenen Resultate auch auf die Cellulose zu übertragen.

Versuch II. C., Gustav, Schlosser, 31 Jahre.

Datum	Diät	N	Fett	Kohle-hydrate
26. 11. 1907	150 Ei, 100 Butter, 25 Speck, 25 Käse, 120 gehacktes Rindfleisch, 100 Kalbsbraten, 300 Semmel, 500 Milch, 300 Bouillon = 2633,1 Calorien.	19,99	159,57	178,11
27. 11.	0,5 Carmin, do.	19,99	159,57	178,11
28. 11.	do.	19,99	159,57	178,11
29. 11.	do.	19,99	159,57	178,11
	Mittelzahlen pro Tag in Periode I	19,99	159,57	178,11
30. 11.	0,5 Carmin, do.	19,99	159,57	178,11
1. 12.	do.	19,99	159,57	178,11
2. 12.	do.	19,99	159,57	178,11
	Mittelzahlen pro Tag in Periode II	19,99	159,57	178,11
3. 12.	0,5 Carmin, do.	19,99	159,57	178,11
4. 12.	do.	19,99	159,57	178,11
5. 12.	do.	19,99	159,57	178,11
	Mittelzahlen pro Tag in Periode III	19,99	159,57	178,11
6. 12.	0,5 Carmin, do.	19,99	159,57	178,11
7. 12.	do.	19,99	159,57	178,11

1. Das Verhalten der Hemicellulosen beim hungernden Pflanzenfresser.

Zu diesen Versuchen wurden 2 Kaninchen (Männchen) von annähernd gleichem Gewicht katheterisirt, gewogen und in Käfige gesetzt, welche ein genaues Sammeln von Koth und Urin gestatteten. Die Thiere bekamen nur Wasser und hungerten zunächst zwei Tage. Dann wurde dem einen Kaninchen gewöhnlicher klein geschnittener Agar vorgelegt, welcher begierig gefressen wurde. Das Controlthier hungerte weiter. Die Agarfütterung wurde so lange fortgesetzt, als das Thier frass. Meist hörte aber die Fresslust schon am zweiten Agartage vollständig auf. Dann wurde das Thier wieder auf Carenz gesetzt. Die Thiere wurden jeden Morgen zu bestimmter Stunde katheterisirt, der Katheterurin mit dem Urin der letzten 24 Stunden und dem Käfigspülwasser vereinigt, der Koth sorgfältig gesammelt. Nach dem Katheterisiren wurde gewogen. Wasserconsum und Urinmengen wurden genau festgestellt. Der Harnstickstoff wurde nach Kjeldahl bestimmt. Die Menge des verdauten Agars wurde durch Vergleich der Zuckermenge in Futter und Koth festgestellt. Das Sammeln der einem bestimmten Futter entsprechenden Fäcesmenge ist bei Kaninchen kaum in exacter Weise

Diagnose: Diabetes mellitus. Hochgradige chron. habituelle Obstipation.

Zulage		Zucker im Urin	Aceton im Urin	N in Fäces + Urin	Fäces		Ausnutzung der Hemicellulose	Körpergewicht
Löslich. Agar	= Hemicellulose				Trockensubstanz	Hemicellulose		Pfd.
—	—	275,2	—	—	—	—	—	100,0
—	—	280,7	0,0768	22,130		—	—	—
—	—	284,7	0,1716	21,281	29,8	—	—	—
—	—	267,9	0,2379	20,744		—	—	—
—	—	277,8	0,1621	21,385	9,9	—	—	—
80		272,5	0,1923	24,881			107,7 =	100,0
80	148,5	273,1	0,4173	21,031	166,1	40,8	72,5 pCt.	—
80		222,9	0,1026	19,953				—
80	49,5	256,2	0,2374	21,953	55,4	13,6	35,9	—
—	—	259,2	0,2263	20,960		—	—	101¼
—	—	239,0	0,1192	21,081	38,9	—	—	
—	—	217,7	0,2369	19,103		—	—	
—	—	238,6	0,1941	20,381	12,9	—	—	—
—	—	203,2	—	—	—	—	—	100,0
20 g reine Stärke	—	231,3	—	—	—	—	—	—

möglich, da es nur schwer gelingt, den Darm, insbesondere den Blinddarm, vor Anstellung des Versuchs vollständig zu entleeren. Ich habe den Koth immer vom Beginn der Agarperiode an gesammelt und diesen mit dem gesammten Darminhalt, der bei der Section noch gefunden wurde, vereinigt. Auf diese Weise dürften die Werthe für Zucker im Koth vielleicht etwas zu hoch ausgefallen sein, so dass die Menge des verdauten Agars in Wirklichkeit etwas höher sein wird. Der aufgenommene gewöhnliche Agar beeinflusste die Form des Kothes in keiner Weise. In dem Blinddarminhalt waren keine Agarstückchen mehr zu sehen.

(Hier folgt Tabelle S. 520.)

In der ersten Versuchsreihe ist ein deutlicher Einfluss des verdauten Agars auf die N-Ausscheidung nicht zu sehen, wenn auch am 1. Agartage die N-Menge etwas heruntergeht. Das Agarthier war am 5. Tage schon so matt, dass es das Hungerthier wohl kaum überlebt hätte, auch wenn es nicht durch einen unglücklichen Zufall vorzeitig gestorben wäre. Der Gewichtsanstieg bei der Aufnahme des Agars erklärt sich durch die damit verbundene Wasserretention. Im Versuch II ist bei dem Agarthier die N-Ausscheidung deutlich vermindert. Das Agarthier überlebt das Hungerthier um 1 Tag.

Kaninchen Ia, wiegt am 16. 12. 1907 Morgens 9 Uhr 20 Min. nach dem Katheterisiren 1112 g.

Datum	Futter = gewöhnl. Agar Trockensubstanz vorgelegt	Futter = gewöhnl. Agar Trockensubstanz gefressen	Wasserconsum ccm	Urinmenge ccm	Körpergewicht g	N im Urin	Hemicellulosegehalt der Fäces
16. 12. 9 Uhr 20 Min. V. bis 17. 12. 9 Uhr 22 Min. V.	—	—	64	85,5	1054	0,3983	—
17. 12. 9 Uhr 22 Min. V. bis 18. 12. 9 Uhr 20 Min. V.	—	—	70	101	992	0,6672	—
18. 12. 9 Uhr 20 Min. V. bis 19. 12. 9 Uhr 20 Min. V.	15,3	11,86 = 9,15 Hemicellulose	58	45	994	0,6073	
19. 12. 9 Uhr 20 Min. V. bis 20. 12. 9 Uhr 25 Min. V.	15,34	6,91 = 5,33 Hemicellulose	18	39	914	0,8655	7,1

20. 12. Das Thier springt vom Tisch, auf dem es gewogen wurde, herab und geht kurze Zeit danach ein.

Kaninchen Ib, wiegt am 16. 12. 1907 Morgens 9 Uhr 22 Min. nach dem Katheterisiren 1177 g.

Datum	Futter	Wasserconsum ccm	Urinmenge ccm	Körpergewicht g	N im Urin
16. 12. 9 Uhr 22 Min. V. bis 17. 12. 9 Uhr 50 Min. V.	—	45	100	1097	0,4770
17. 12. 9 Uhr 50 Min. V. bis 18. 12. 9 Uhr 45 Min. V.	—	44	80	1029	0,8648
18. 12. 9 Uhr 45 Min. V. bis 19. 12. 9 Uhr 10 Min. V.	—	30	86	965	0,9097
19. 12. 10 Uhr V. bis 20. 12. 10 Uhr 5 Min. V.	—	20	38	912	0,6860
20. 12. 10 Uhr 5 Min. V. bis 21. 12. 7 Uhr 30 Min. V. (todt im Käfig)	—	20	92	808	0,7262

Kaninchen IIa, hungert vom 20. 12. 1907 12 Uhr Mittags an. Gewicht am 21. 12. 1907 9 Uhr 25 Min. Vorm. nach dem Katheterisiren 1090 g.

Datum	Futter = gewöhnl. Agar Trockensubstanz vorgelegt	Futter = gewöhnl. Agar Trockensubstanz gefressen	Wasserconsum ccm	Urinmenge ccm	Körpergewicht g	N im Urin	Hemicellulosegehalt der Fäces
21. 12. 9 Uhr 25 Min. V. bis 22. 12. 9 Uhr 50 Min. V.	—	—	50	71	1032	1,0591	—
22. 12. 9 Uhr 50 Min. V. bis 23. 12. 9 Uhr 40 Min. V.	—	—	85	95,5	956	1,1622	—
23. 12. 9 Uhr 40 Min. V. bis 24. 12. 9 Uhr 35 Min. V.	15,52	5,989 = 4,62 Hemicellulose	70	24	986	0,7115	
24. 12. 9 Uhr 35 Min. V. bis 25. 12. 9 Uhr 30 Min. V.	15,52	5,780 = 4,49 Hemicellulose	78	14	928	0,3685	4,71
25. 12. 9 Uhr 30 Min. V. bis 26. 12. 9 Uhr 20 Min. V.	—	—	103	47	858	0,6145	—
26. 12. 9 Uhr 20 Min. V. bis 27. 12. V. (todt)	—	—	9	42	800	0,3740	—

Kaninchen IIb, hungert seit 21. 12. 1907 9 Uhr 30 Min. Vorm. Gewicht zu diesem Zeitpunkte nach dem Katheterisiren 1040 g.

Datum	Futter	Wasserconsum ccm	Urinmenge ccm	Körpergewicht g	N im Urin
21. 12. 9 Uhr 30 Min. V. bis 22. 12. 9 Uhr 25 Min. V.	—	65	38	1035	0,7775
22. 12. 9 Uhr 25 Min. V. bis 23. 12. 9 Uhr 20 Min. V.	—	33	55	994	1,0996
23. 12. 9 Uhr 20 Min. V. bis 24. 12. 9 Uhr 25 Min. V.	—	25	51,5	948	1,0898
24. 12. 9 Uhr 25 Min. V. bis 25. 12. 9 Uhr 25 Min. V.	—	10	45	902	0,8255
25. 12. 9 Uhr 25 Min. V. bis 26. 12. V. (todt)	—	60	50	808	1.0762

Section von Kaninchen Ia: Hochgradigste Abmagerung, im Magen Wasser und etwas gequollener Agar. Duodenum und obere Dünndarmhälfte leer. Unterer Dünndarm wenig gefüllt. Coecum strotzend gefüllt, starke Füllung der oberen Dickdarmhälfte. Rectum leer, Darmschlingen nicht durch Gas gebläht. Organe der Brust- und Bauchhöhle ohne Besonderheiten.

Section von Kaninchen Ib: Füllung des Darms etwa wie bei Kaninchen Ia, besonders im Coecum reichlicher Inhalt.

Section von Kaninchen IIa: Dickdarm und Coecum stark gefüllt, im Dünndarm dünnbreiiger Inhalt, ohne dass man Agarstückchen darin erkennen könnte. Brust- und Bauchorgane intact.

Section von Kaninchen IIb: Das Thier bietet wie Kaninchen IIa das Bild hochgradigster Abmagerung bei gesunden inneren Organen. Coecum stark gefüllt.

Kaninchen IIIa, wiegt am 28. 12. 1907, 11 U. V., nach dem Katheterisiren 1340 g.

Datum	Futter = löslicher Agar lufttrocken	Körpergewicht	N im Urin
28. 12. 11 U. V., bis 29. 12. 9 U. 22 Min. V.	—	1226	0,4960
29. 12. 9 U. 22 Min. V. bis 30. 12. 9 U. 40 Min. V.	8	1193	0,8360
30. 12. 9 U. 40 Min. V. bis 31. 12. 9 U. 30 Min. V.	20	1200	0,6139
31. 12. 07 9 U. 30 Min. V. bis 1. 1. 08 9 U. 30 Min. V.	16	1135	0,5410
1. 1. 9 U. 30 Min. V. bis 2. 1. 9 U. 30 Min. V.	8	1066	0,5337
2. 1. 9 U. 30 Min. V. bis 3. 1. 9 U. 30 Min. V.	16	1021	0,8070
3. 1. 9 U. 30 Min. V. bis 4. 1. 9 U. 30 Min. V.	23 gewöhnlich. Agar gefressen.	1013	1,3380
4. 1. 9 U. 30 Min. V. bis 5. 1. 9 U. 45 Min. V.	5,7 gewöhnlich. Agar gefressen.	893	0,5030
5. 1. 9 U. 45 Min. V. bis 6. 1. 9 U. 45 Min. V.	13	868	1,100
6. 1. 9 U. 45 Min. V. bis 7. 1. (todt).	24	887	2,5090

Kaninchen IIIa hat aufgenommen:

105 lösl. Agar = 95,9 Trockensubstanz = 65,02 Hemic.
28,7 gewöhnlichen Trockenagar = 22,1 „

87,12 Hemic.

ausgeschieden: 63,5 Trockenkoth = 25.27 „

verdaut: 61,85 Hemic.

Kaninchen IIIb, wiegt am 28. 12. 1907, 11 U. V., nach dem Katheterisiren 1538 g.

Datum	Futter	Körpergewicht	N im Urin
28. 12. 11 U. V. bis 29. 12. 9 U. 22 Min. V.	—	1532	0,1530
29. 12. 9 U. 22 Min. V. bis 30. 12. 9 U. 25 Min. V.	—	1484	0,9450
30. 12. 9 U. 25 Min. V. bis 31. 12. 9 U. V.	—	1448	0,8680
31. 12. 9 U. V. bis 1. 1. 08 9 U. V.	—	1412	0,4367
1. 1. 9 U. V. bis 2. 1. 9 U. V.	—	1392	0,2504
2. 1. 9 U. V. bis 3. 1. 9 U. V.	—	1327	0,2475
3. 1. 9 U. V. bis 4. 1. 9 U. V.	—	1293	0,6050
4. 1. 9 U. V. bis 5. 1. 9 U. 30 Min. V.	—	1243	0,9150
5. 1. 9 U. 30 Min. V. bis 6. 1. 9 U. 20 Min. V.	—	1228	0,8960
6. 1. 9 U. 20 Min. V. bis 7. 1. 9 U. 20 Min. V.	—	1224	1,2450
7. 1. 9 U. 20 Min. V. bis 8. 1. 9 U. 20 Min. V.	—	1155	0,3170
8. 1. 9 U. 20 Min. V. bis 9. 1. 9 U. 20 Min. V.	—	1122	1,1427
9. 1. 9 U. 20 Min. V. bis 10. 1. 9 U. 20 Min. V.	—	1103	0,4700

Lebt noch bis zum 13. 1. 1908.

In einer dritten Versuchreihe wurde löslicher Agar verfüttert. Die Thiere wurden wie oben vorbehandelt und hungerten einen Tag. Das eine Thier bekam den löslichen Agar in wässeriger Lösung mittelst Schlundsonde eingeführt. Am 7. und 8. Tag wurde dem Thier, weil sich Durchfälle eingestellt hatten, an Stelle des löslichen Agars gewöhnlicher Agar vorgelegt, von dem es leidlich frass. Infolge der Unruhe der Thiere war es bei diesen Versuchen nicht immer möglich, den Wasserconsum und die Urinmengen unverdünnt exact zu messen; deshalb habe ich von einer Wiedergabe der entsprechenden Zahlen in der Tabelle (S. 521) abgesehen. Der gesammelte Koth wurde auch hier wieder mit dem bei der Section gewonnenen Darminhalt vereinigt.

In diesen Versuchen kann von einer Beeinflussung der N-Ausscheidung durch die verdaute Hemicellulose keine Rede sein. Der Eiweisszerfall zeigt bei beiden Thieren Schwankungen, geht aber doch mit einer gewissen Regelmässigkeit vor sich so, dass bei beiden Thieren am 2. Tag eine starke Steigerung der N-Ausscheidung erfolgt (nach Verbrauch des Glycogens), worauf ein langsames Absinken der N-Ausscheidung bei leidlich gleichmässigen Werthen zu beobachten ist, während gegen den Exitus hin die N-Ausscheidung wieder ansteigt. Der Verlauf entspricht also ungefähr dem von C. Voit (98) für das hungernde Thier festgestellten. Trotz reichlicher Hemicelluloseverdauung nimmt das Agarthier rapid ab und stirbt viele Tage vor dem Controlthier.

Section Kaninchen IIIa: Der ganze Verdauungstract stark gebläht. Dünndarm wenig gefüllt, Coecum mit reichlich dünnbreiigem Koth, Dickdarm leer.

Section Kaninchen IIIb: Im Coecum noch reichlich Inhalt.

2. Das Verhalten der Hemicellulosen im Organismus des diabetisch gemachten Pflanzenfressers.

Für diese Versuche benutzte ich Kaninchen, die durch Phlorhizin diabetisch gemacht wurden. Die Thiere hungerten zunächst 2 Tage und standen dann 2 Tage unter Phlorhizin, ehe der eigentliche Fütterungsversuch begann. Sie erhielten auf 800—1500 g Gewicht 12stündlich subcutan 1,0 Phlorhizin, um sie nach Möglichkeit in einen totalen Phlorhizindiabetes [Lusk (99)] mit dem Quotienten 2,8 : 1 zu bringen. Misserfolge kamen hierbei häufig vor insofern, als die Kaninchen unter dem Einfluss des Phlorhizins oft collabirten und unter Krämpfen sehr schnell starben. Sie zeigten sich so empfindlich gegen Phlorhizin, dass mit möglichst geringen Mengen auszukommen gesucht wurde. Aus demselben Grunde wurde auch nicht in jedem Versuch der Forderung Brasch's (81) entsprochen, dass man eigentlich erst das Verhältniss D : N des 3. Phlorhizintages als Maass des durch Nahrungszufuhr unbeeinflussten Stoffumsatzes ansehen dürfe. Dieser Förderung genügen die Fälle I, IV und VII. Die Thiere wurden in Käfigen gehalten, die das Sammeln des Urins gestatteten. In regelmässig 24stündigen Perioden wurde katheterisirt, der Katheterurin mit dem spontan entleerten Urin und dem Spülwasser vereinigt. Nach dem Katheterisiren wurde gewogen. Der Urinstickstoff wurde nach Kjeldahl, der Zucker nach Strasburger

bestimmt. Verfüttert wurde löslicher Agar (mittelst Schlundsonde), gewöhnlicher Agar und reine Cellulose.

Kaninchen I erhielt nach 2tägiger Carenz 12stündlich 1,0 Phlorhizin. Gewicht zu Beginn der Phlorhizinperiode 1595 g.

	Nahrung	D	N	D : N	Gewicht
1. Phlorhizintag:	—	6,347	2,095	3,03	1500 g
2. „	—	Urin verloren gegangen			1400 g
3. „	—	4,906	1,912	2,57	1307 g
4. „	20 g lösl. Agar	7,492	2,963	2,53	1263 g
5. „	20 g lösl. Agar	6,409	2,377	2,69	1140 g

Es findet keine einseitige Steigerung von D oder N statt. Der Quotient bleibt ziemlich constant und nähert sich dem Werthe 2,8.

Kaninchen II wird wie Kaninchen I behandelt. Gewicht zu Beginn der Phlorhizinperiode 1030 g.

	Nahrung	D	N	D : N	Gewicht
1. Phlorhizintag:	—	2,137	1,058	2,02	979 g
2. „	—	2,403	1,181	2,03	908 g
3. „	20 g lösl. Agar	2,375	1,196	1,99	885 g
4. „	10 g lösl. Agar	0,584	0,352	1,66	874 g

D und N verhalten sich ähnlich wie bei Kaninchen I, nur dass hier der Quotient auffallend niedrig ist.

Kaninchen III behandelt wie Kaninchen I. Gewicht zu Beginn der Phlorhizinperiode 1803 g.

	Nahrung	D	N	D : N	Gewicht
1. Phlorhizintag:	—	4,525	2,432	1,86	1693 g
2. „	—	4,213	2,212	1,90	1620 g
3. „	25 g lösl. Agar	1,183	0,833	1,42	1555 g

Keine einseitige Beeinflussung der Zucker- oder N-Ausscheidung. Die Zuckerausscheidung wird immer durch den Eiweisszerfall geregelt. Auch hier wieder auffallend niedriger Quotient.

Aehnlich liegen die Verhältnisse bei Kaninchen IV, vorbehandelt wie Kaninchen I. Gewicht am Ende des 2. Phlorhizintages 1429 g.

	Nahrung	D	N	D : N	Gewicht
3. Phlorhizintag:	—	8,490	4,135	2,05	1305 g
4. „	20 g gewöhnl. Agar	5,262	3,505	1,50	1234 g

Kaninchen V, wie Kaninchen I behandelt. Gewicht zu Beginn der Phlorhizinperiode 1582 g, am Ende des 1. Phlorhizintages 1425 g.

	Nahrung	D	N	D : N	Gewicht
2. Phlorhizintag:	—	3,704	1,826	2,03	1320 g
3. „	10 g reine Cellulose	4,560	2,350	1,94	1238 g
4. „	5 g reine Cellulose	4,1722	2,196	1,90	1125 g
5. „	—	3,281	2,023	1,62	1009 g



Kaninchen VI, wie Kaninchen I behandelt. Gewicht am Ende des 2. Phlorhizintages 1444 g.

	Nahrung	D	N	D : N	Gewicht
3. Phlorhizintag:	10 g reine Cellulose	1,622	0,855	1,9	1434 g
4. „	5 g reine Cellulose	7,420	2,632	2,82	1308 g
5. „	—	2,250	1,239	1,81	1230 g
6. „	—	2,721	1,486	1,83	1130 g

Kaninchen VII, hungert 2 Tage, bekommt dann 12 stündlich 2 g Phlorhizin subcutan. Gewicht am Ende des 1. Phlorhizintages 2374 g.

	Nahrung	D	N	D : N	Gewicht
2. Phlorhizintag:	—	7,672	2,341	3,28	2273 g
3. „	—	10,200	3,360	3,06	2137 g
4. „	20 g reine Cellulose	10,890	3,388	3,21	2045 g
5. „	—	9,128	3,517	2,59	1897 g
6. „	—	8,532	3,125	2,73	1808 g

Die Celluloseversuche liefern dasselbe Ergebnis wie die Agarversuche: Kein auffallender Anstieg der Zuckerausscheidung, keine N-sparende Wirkung, keine Erhöhung des Quotienten, mithin kein Grund zu der Annahme, dass aus der Cellulose oder der Hemicellulose Glycogen gebildet wird. Abweichend verhält sich nur Versuch VI, in dem am 2. Cellulosetag ein Anstieg der Zuckerausscheidung über das Maass der N-Ausscheidung hinaus erfolgt und der Quotient erhöht ist. Ueber die Ursache dieses Verhaltens kann ich mich nicht bestimmt äussern; ich glaube jedenfalls nicht, dass man darin etwa einen Beweis für Glycogenbildung aus Cellulose sehen kann, nachdem die anderen Versuche mit viel grösseren Cellulosemengen in dieser Beziehung negativ ausgefallen sind.

Die vorstehenden Versuche mit ihren immerhin nicht uninteressanten Resultaten helfen nicht über die Schwierigkeiten hinweg, die der Beantwortung der Frage nach dem Ablauf der Hemicelluloseverdauung entgegenstehen. Wir wissen, dass Cellulose und Hemicellulosen vom Menschen reichlich verdaut werden, wir haben allen Grund anzunehmen, dass ihre Verdauung nach Analogie der Stärke abläuft, sind uns aber über die Umwandlungen, die diese Substanzen bei der Verdauung erfahren, noch vollständig im Unklaren und wissen nur, dass beim Menschen kein Zucker und beim Thiere kein Zucker und kein Glycogen gebildet wird. Um diese Frage nach Möglichkeit weiter aufzuklären, schienen Respirationsversuche am geeignetsten zu sein. Ich will im folgenden kurz über eine Anzahl derartiger Versuche berichten. Ich benutzte auch hierbei, seiner quantitativ besseren Verdaulichkeit wegen den löslichen Agar (mit Ausnahme eines Versuchs), da es statthaft erschien, die dabei gewonnenen Resultate auch auf die Cellulose zu übertragen. Die Versuche wurden mit Hülfe des Zuntz-Geppert'schen Appartes ausgeführt.

Nach den Versuchen von Magnus-Lewy (100) am Zuntz-Geppert'schen Apparat gestaltet sich beim Hund der Gaswechsel bei Kohlehydratfütterung folgendermaassen: Schon in den beiden ersten Stunden nach Einnahme reichlicher Mengen Kohlehydrate (500 g Reis = 400 g Stärke) findet eine erhebliche Zunahme der Ver-



brennungsprocesse statt, bis das Maximum (+ 39 pCt. O_2) in der 6. bis 8. Stunde erreicht wird. Von der 12. Stunde ab sinkt der O_2-Verbrauch und fällt dann schneller, sodass von der 14. bis 15. Stunde ab die O_2-Werte die Nüchternwerte nur wenig übertreffen. Der respiratorische Quotient steigt dabei schon in der ersten Stunde auf 0,90 an, d. h. schon in allerkürzester Zeit beginnt die Verdauung und Resorption der Kohlehydrate. Er hält sich dann von der 4. bis 12. Stunde fast durchweg auf 1,0, woraus hervorgeht, dass die einmal resorbirten Kohlehydrate auch sofort am Stoffwechsel theilnehmen und bei genügend reichlicher Zufuhr das Körperfett ganz und jedenfalls auch einen Theil des Eiweisses aus dem Stoffwechsel verdrängen. Von der 13. Stunde ab sinkt der R.Q ganz allmählich und kommt nach 24 Stunden auf einem Werth an, der etwas höher ist als der Nüchternwerth. Die CO_2-Production erfährt bei Kohlehydratzufuhr eine Steigerung, die höher ist als die des O_2. Die Berechnung der Sauerstoffverbrennung für 24 Stunden ergab, dass der Hund nach Abzug des für das zersetzte Eiweiss verbrauchten O_2 wesentlich weniger O_2 consumirt hatte als zur Verbrennung der 400 g Stärke erforderlich gewesen wäre. Der Ueberschuss an Stärke war wahrscheinlich als Glycogen abgelagert worden. Aus der in der 5. bis 12. Stunde fast dauernd eingehaltenen Höhe des R.Q (1,02 bis 1,06) kann ferner geschlossen werden, dass aus den Kohlehydraten Fett unter CO_2-Abspaltung gebildet worden ist. Dass Kohlehydrate zu Fett umgewandelt werden können, ist ja sicher nachgewiesen.

In einigen Versuchen am Hund bei Fütterung mit einer nur dem nothwendigsten Bedarf gerade entsprechenden Menge von Kohlehydraten (300 g Reis) zeigten die verschiedenen Processe eine deutlich geringere Steigerung als bei überschüssiger Zufuhr von Stärke. Die Steigerung des O_2-Verbrauchs tritt auch hier bereits in der ersten Stunde ein. Ein Maximum von 12—20 pCt. wird in der 6. bis 8. Stunde erreicht; dann geht die Verbrennung rasch zurück und erreicht die Anfangswerthe in der 10. bis 12. Stunde. Der R.Q wächst sehr bald nach Einnahme des Futters und erreicht in der 5. bis 8. Stunde beinahe den Werth 1,00. Die CO_2-Production zeigt keine wesentliche Veränderung gegenüber dem oben geschilderten Verhalten.

Beim Menschen steigt bei Verzehrung von 140—160 g Stärke in Form von Brot der O_2-Verbrauch in den ersten drei Stunden bis um 33 pCt. In der dritten Stunde sinkt die O_2-Curve ab und erreicht in der 4. bis 5. Stunde ziemlich die ursprüngliche Höhe. Dann beginnt ein neuer kleinerer Anstieg während mehrerer Stunden, der nach Magnus-Lewy (100) vielleicht auf die erst in späteren Stunden nach der Aufnahme eintretende Darmverdauung zu beziehen sein könnte. Der R.Q ist schon in der ersten Stunde deutlich erhöht, ist am höchsten in der 2. bis 3. Stunde, geht aber über den Werth von 0,91 nicht hinaus, d. h. die Umwandlung und Resorption der Stärke findet hier nicht so schnell und energisch statt, um eine Ueberschwemmung des ganzen Körpers mit Kohlehydraten und einen fast völligen Ausschluss der anderen Körperbestandtheile von der Oxydation zu ermöglichen, wie das beim Reishund der Fall ist. Es kreisen aber noch in der 4. bis 5. Stunde reichlich Kohlehydrate im Körper, ohne dass die Oxydationsprocesse wesentlich erhöht wären, „ein Beweis dafür, dass nicht das Kreisen mit der Nahrung zugeführter verbrennlicher Moleküle an sich unbedingt den Umsatz im Körper steigern müsse“.

Bei Rohr- und Traubenzuckeraufnahme ist beim Menschen der O_2-Verbrauch in der ersten Stunde ebenfalls deutlich gesteigert, allerdings weniger als bei Brotverzehr. Der R.Q. steigt ebenfalls in der ersten Stunde schon stark an, bis zu 0,93. Ein Theil des Zuckers wird, wie der R.Q zeigt, sofort verwendet, ein anderer Theil wird zunächst der Verbrennung entzogen und bei der völligen Ruhe der Versuchsperson als Glycogen deponirt. Denn der thierische Organismus hat das Bestreben, „sich in der Ruhe, selbst bei absoluter Carenz (in diesem Falle aus den Zerfalls-



producten des Eiweisses) an Glycogen anzureichern, ein Material anzuhäufen, das bei der Arbeit wieder verbraucht wird".

Ich lasse zunächst die Protokolle von drei Versuchen mit löslichem Agar, die in ziemlich gleichmässiger Weise verliefen, folgen.

Versuch I. 36jähriger gesunder Mann. Gewicht 79,5 kg. Beginn des Versuchs am 24. 3. 08 Morgens 8 Uhr 24 Min. Der Mann hat vor 14 Stunden eine dünne Suppe gegessen. R. Q. nüchtern in einem Vorversuch am 22. 3. 08 0,794. Er athmet bis zum Ende des Versuchs sehr gleichmässig und ruhig. In der Zeit von 10 Uhr 5 Min. bis 10 Uhr 55 Min. Vormittags nimmt er 50 g löslichen lufttrockenen Agar in wenig Wasser gelöst. 11 Uhr 35 Min. Vormittags wird noch eine zweite Portion von 50 g löslichem Agar auf einmal mit reichlich Wasser genommen. Von 11 Uhr 35 Min. ab keine Nahrungsaufnahme mehr. Von 8 Uhr bis 10 Uhr 5 Min. Vormittags 300 ccm Urin mit 1,89 N; von 10 Uhr 5 Min. Vormittags bis 5 Uhr 40 Min. Nachmittags 700 ccm Urin mit 4,37 N. Im Koth wurden 25,4 Hemicellulosen wieder ausgeschieden, mit den 100 g Agar sind 61,9 Hemicellulosen aufgenommen worden: Verdaut sind also 36,5 Hemicellulosen = 58,9 pCt.

No. des Versuchs	Beginn des Versuchs Uhr	Dauer des Versuchs in Minuten	Athemgrösse pro Minute ccm	O_2-Verbrauch pCt.	CO_2-Production pCt.	R Q	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Product. pro Minute ccm	Zunahme des O_2-Verbrauchs pCt.	Zunahme der CO_2-Production pCt.	Zeit nach Beginn der Agaraufnahme
1	8,24	19	5820	3,83	3,01	0,786	222,91	175,18	—	—	—
2	9,42	20	5610	4,60	3,37	0,733	258,06	189,06	—	—	—
		Nüchternwerth:				**0,768**	**240,48**	**182,12**	—	—	—
3	11,12	21	5450	4,58	3,51	0,766	249,61	191,29	+ 4	+ 5	2. Std.
4	12,21	18	6140	4,06	3,39	0,835	249,28	208,15	+ 3½	+ 14	3. „
5	1,10	16	6040	3,99	3,43	0,860	240,99	207,17	—	+ 13½	4. „
6	2,44	21	5310	4,36	3,36	0,770	231,52	178,42	— 3½	— 2	5. „
7	3,45	19	5870	4,31	3,17	0,735	252,99	186,08	+ 5	+ 2	6. „
8	4,52	18	5930	4,42	3,20	0,724	262,11	191,54	+ 9	+ 5	7. „

Versuch II. 44jähriger gesunder Mann. Gewicht 59,0 kg. War schon früher häufig Versuchsperson für Respirationsversuche, athmet sehr ruhig und gleichmässig. Seit 14 Stunden nüchtern. Beginn des Versuchs am 28. 3. 08 Morgens 8 Uhr 40 Min. Nimmt von 10 Uhr bis 10 Uhr 5 Min. Vormittags 30 g löslichen Agar in Form von Tabletten, die er kaut und mit einem Glase Wasser verschluckt, und 80 g Agar in Wasser gelöst, zusammen 110 g Agar = 67,8 Hemicellulose. Im Koth 23,4 Hemicellulose: verdaut 44,4 Hemicellulose = 65,5 pCt.

Versuch III. Derselbe Mann wie in Versuch II, wiegt jetzt 57,8 kg, nüchtern seit 13 Stunden. Beginn des Versuchs am 8. 4. 08 7 Uhr 28 Min. Morgens. Athmung verläuft ohne Störung. Nimmt von 8 Uhr bis 8 Uhr 30 Min. 100 g Agar, in Wasser gelöst.



Zu Versuch II.

No. des Versuchs	Beginn des Versuchs Uhr	Dauer des Versuchs in Minuten	Athemgrösse pro Minute ccm	O_2-Verbrauch pCt.	CO_2-Production pCt.	R Q	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Product. pro Minute ccm	Zunahme des O_2-Verbrauchs pCt.	Zunahme der CO_2-Production pCt.	Zeit nach Beginn der Agaraufnahme
1	8,40	19	5350	3,64	2,92	0,800	194,74	156,22	—	—	—
2	9,26	20	5240	3,81	2,94	0,772	199,64	154,06	—	—	—
		Nüchternwerth:				**0,786**	**197,19**	**155,14**	—	—	—
3	10,38	21	5050	4,05	3,11	0,768	204,52	157,05	+ 3½	+ 1	1. Std.
4	12,16	19	5180	3,88	3.09	0,794	200,98	160,06	+ 2	+ 3	3. „
5	1,2	18	5330	3,65	3,08	0,844	194,54	164,16	— 1½	+ 6	4. „
6	1,59	20	5250	3,73	3,00	0,805	195,82	157,50	— ½	+ 1½	4. „
7	2,45	21	5590	4,00	3,07	0,767	223,60	171,61	+ 13	+ 10½	5. „
8	4,44	21	5070	4,23	3,02	0,714	214,46	153,11	+ 8	— 1½	7. „
9	6,13	20	5460	3,90	2,70	0,693	215,94	147,69	+ 9½	— 4½	9. „
10	7,45	21	4900	4,31	3,14	0,730	211,19	153,86	+ 7	— 1	10. „
11	9,1	21	5110	4,64	2,87	0,618	237,10	146,66	+ 20	— 5½	12. „

Zu Versuch III.

No. des Versuchs	Beginn des Versuchs Uhr	Dauer des Versuchs in Minuten	Athemgrösse pro Minute ccm	O_2-Verbrauch pCt.	CO_2-Production pCt.	R Q	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Product. pro Minute ccm	Zunahme des O_2-Verbrauchs pCt.	Zunahme der CO_2-Production pCt.	Zeit nach Beginn der Agaraufnahme
1	7,28	24	4355	3,98	2,94	0,739	173,33	128,04	—	—	—
		Nüchternwerth:				**0,739**	**173,33**	**128,04**	—	—	—
2	10,31	42	5099	3.51	2,86	0,815	178,97	145,83	+ 3	+ 14	3. Std.
3	11,34	34	4915	3,70	2,96	0.800	181,85	145,48	+ 5	+ 13½	4. „
4	12,42	21	5111	3,63	2.48	0,774	185,53	143,62	+ 7	+ 12	5. „
5	5,12	22	5113	3,94	2,78	0,703	201,45	142.14	+ 10	+ 11	10. „
6	8,22	23	4890	4,56	3,05	0,669	222,98	149,14	+ 28½	+ 16½	13. „

Diese 3 Versuche sind, wie die Tabellen zeigen, ziemlich gleichmässig ausgefallen:

Der O_2-Verbrauch zeigt zunächst geringen Anstieg, geht aber in der 4. Stunde auf den Nüchternwerth zurück (I) oder sogar unter den Nüchternwerth herunter (II). Nur in Versuch III hält sich der O_2-Verbrauch in der 4. Stunde auf einer über den Nüchternwerth wenig hinausgehenden Höhe. Von der 5.—6. Stunde ab findet in allen 3 Fällen ein allmählicher O_2-Anstieg statt, der im Fall III 28½ pCt. erreicht. Also gar keine oder nur unbedeutende Steigerung des O_2-Verbrauchs zur Zeit der Hemicellulosenverdauung.

Die CO_2-Production steigt im Gegensatz hierzu in der 3. bis 4. Stunde in allen Fällen an, am stärksten und sehr gleichmässig in den Versuchen I und III. Von der 5.—7. Stunde ab sinkt die CO_2-Ausscheidung sehr schnell und bleibt bei I und II sehr niedrig, ja selbst



unter dem Nüchternwerth, während sie bei III zwar in der 5. Stunde auch sinkt, aber nur unbedeutend.

Der respiratorische Quotient verhält sich in allen Versuchen sehr gut übereinstimmend, wie folgende Zusammenstellung zeigt:

No.	Nüchternwerth	Stunden nach der Aufnahme des Agars												
		1.	2.	3.	4.	5.	6.	7.	8.	9.	10.	11.	12.	13.
I.	0,768	—	0,766	0,835	0,860	0,770	0,735	0,724	—	—	—	—	—	—
II.	0,786	0,768	—	0,794	0,825	0,767	—	0,714	—	0,693	0,730	—	0,618	—
III.	0,739	—	—	0,815	0,800	0,774	—	—	—	—	0,703	—	—	0,669
	0,764	0,768	0,766	0,815	0,828	0,770	0,735	0,719	—	0,693	0,716	—	0,618	0,669

In der 1. und 2. Stunde nach Aufnahme des Agars ist der R. Q. nicht beeinflusst. Ein deutlicher Anstieg des R. Q. findet aber in der 3. Stunde statt, der seinen Höhepunkt in der 4. Stunde erreicht. In der 5. Stunde langsamer Abfall, von der 6. Stunde an ziemlich rasches Sinken des R. Q. bis zu auffallend niedrigen Werthen. Dieser starke Abfall des R. Q. in den späteren Stunden nach Aufnahme des Agars, den ich auch in einigen anderen Versuchen, auf die ich unten zurückkommen werde, beobachtete und der stärker ist als der, den Magnus-Lewy (100) beim hungernden Menschen beobachtet hat, veranlasste mich, das Verhalten des R. Q. auch noch über die 13. Stunde nach Aufnahme von löslichem Agar hinaus zu verfolgen (Versuch IV). Ich benutzte dazu die Versuchsperson der Versuche II und III.

Versuch IV. Der Mann nimmt am 4. 4. 08 $^1/_2$1 Uhr Mittags Kartoffeln mit Rosinensauce. Am 4. 4. Abends 11 Uhr bis 5. 4. Nachts $^1/_2$1 Uhr nimmt er 100 g löslichen Agar, 80 g in Wasser gelöst, 20 g in Tabletten. Versuch beginnt am 5. 4. 08 Morgens 8 Uhr 33 Min.

No. des Versuchs	Beginn des Versuchs Uhr	Dauer des Versuchs in Minuten	Athemgrösse pro Minute ccm	O_2-Verbrauch pCt.	CO_2-Production pCt.	R Q	O_2-Verbrauch pro Minute ccm	CO_2-Verbrauch pro Minute ccm	Zeit nach Beginn der Agaraufnahme
1	8,33	24	4602	4,20	2,59	0,617	193,28	119,19	10. Stunde
2	11,22	23	4842	4,18	2,97	0,710	202,39	143,81	13. „
3	1,6	22	4910	4,11	2,90	0,706	201,90	142,39	15. „
4	2,38	23	4740	4,53	3,17	0,700	214,72	150,26	16. „
5	3,18	23	4819	4,86	3,30	0,679	236,20	159,03	17. „

Auch hier zeigen die R. Q. stellenweise ausserordentlich niedrige Werthe, besonders wenn man damit die Nüchternwerthe desselben Mannes in den Versuchen II und III, nämlich 0,786 und 0,739, vergleicht.

Diese Versuche scheinen mir folgende Deutung zuzulassen: Das Verhalten des R. Q. zeigt, dass die eingeführte Hemicellulose in der That in den Stoffwechsel eintritt und wie Stärke verbrannt wird. Die Verdauung und Resorption der Hemicellulose beginnt aber im Gegensatz zu der Stärke erst in der 3. Stunde und erreicht in der 4. Stunde ihren



Höhepunkt. Der Einfluss der Hemicellulose auf den Stoffwechsel hört bereits von der 5. Stunde an wieder auf. Die Betheiligung der resorbirten Hemicellulose am Stoffwechsel ist auch nicht so gross, dass sie im Stande wäre, Eiweiss und Fett ganz aus dem Stoffwechsel zu verdrängen, denn dann müsste der R. Q. höher sein, den Werth 1,0 erreichen und sich länger auf dieser Höhe halten. Sehr auffallend ist es nun, dass der O_2-Verbrauch gerade zur Zeit des höchsten R. Q. kaum gesteigert ist, ja sogar gleich dem Nüchternwerth oder kleiner als dieser sein kann, während gleichzeitig die CO_2 nur mässig vermehrt ist. Dieses Verhalten deutet darauf hin, dass die Hemicellulose Körpermaterial vor der Oxydation schützt, so dass der durch die Verbrennung der Hemicellulose bedingte Mehrverbrauch von O_2 durch die Sparung von Eiweiss oder Fett compensirt wird.

Ueber den Eiweissumsatz und die Grösse der Verbrennungsprocesse und der Wärmebildung in der Nüchtern- und in der Agarperiode giebt folgende nach dem Vorgange von Zuntz (vergl. 101) am Versuch I als Beispiel durchgeführte Berechnung Aufschluss.

Eiweissumsatz. Die Versuchsperson I scheidet in der Nüchternperiode in der Zeit von 8 Uhr bis 10 Uhr 5 Min. Morgens, also bis zum Beginn der Agaraufnahme, im Urin pro Minute 0,015 g N aus. 15 mg N entsprechen einem Zerfall von 93,7 mg Eiweiss. Dieselbe Person scheidet in der Agarperiode von 10 Uhr 5 Min. Morgens bis 5 Uhr 40 Min. Nachmittags pro Minute 0,0096 g N aus. 9,6 mg N entsprechen einem Zerfall von 60 mg Eiweiss. Es ist also in der Agarperiode weniger Eiweiss zersetzt worden.

Verbrennungsprocesse und Wärmebildung. In der Nüchternperiode beträgt der gesammte Gaswechsel pro Min.:

	ccm O_2	ccm CO_2	cal.	R. Q.
	240,48	182,12	—	0,768
davon kommen auf 93,7 mg Eiweiss pro Min.	90,5	73,2	412,3	—
Es kommen auf Fett und Kohlehydrate	149,98	108,92	—	0,726

Bei einem R. Q. von 0,726 ist der calorische Factor von 1 ccm O_2 = 4,709; 149,98 ccm O_2 entsprechen 706,2 calorien. Es sind also im Ganzen **1118,5** calorien (412,3+706,2) in der Minute gebildet worden.

Vergleichen wir damit den Gaswechsel zur Zeit des höchsten R. Q. Hier beträgt der Gasumsatz pro Min.:

	ccm O_2	ccm CO_2	cal.	R. Q.
	240,99	207,17	—	0,860
davon kommen auf 60 mg Eiweiss pro Min.	57,97	46,90	264	—
Es kommen auf Fett und Kohlehydrate	183,02	160,27	—	0,876

Bei 0,876 R. Q. ist der calorische Factor des O_2 = 4,894; 183,02 O_2 = 895,70 calorien, also sind im Ganzen 1159,70 calorien (264+895,70) pro Min. gebildet worden.

Wenn wir die während der ganzen Dauer der Agarperiode gebildete Wärme aus dem durchschnittlichen Minutengaswechsel von 10 Uhr



5 Min. Morgens an bis zum Ende des ganzen Versuchs 5 Uhr 10 Min. Nachmittags berechnen, so erhalten wir folgende Zahlen:

	ccm O_2	ccm CO_2	cal.	R.Q.
	247,75	193,77	—	0,782
davon kommen auf 60 mg Eiweiss pro Min.	57,97	46,90	264	—
Für Fett und Kohlehydrate	189,78	146,87	—	0,774

Bei 0,774 R. Q. ist der Calorienfactor des $O_2 = 4{,}771$; 189,78 ccm $O_2 = 905{,}44$ cal. Im Ganzen sind pro Min. 1169,44 cal. gebildet worden.

Noch richtiger ist es vielleicht, die Menge der gebildeten Wärme für die Zeit zu berechnen, in der an dem Verhalten des R.Q. eine deutliche Hemicellulosewirkung auf den Stoffwechsel zu erkennen ist, nämlich von Beginn der Nahrungsaufnahme an bis zum Ende des Einzelversuchs No. 6, also von 10 Uhr 5 Min. morgens bis 3 Uhr 5 Min. nachmittags. Dabei erhalten wir folgende Zahlen:

	ccm O_2	ccm CO_2	cal.	R.Q.
	242,85	196,26	—	0,808
Davon kommen auf 60 mg Eiweiss pro Min.	57,97	46,90	264	—
Für Fett und Kohlehydrate	184,88	149,36	—	0,807

Bei 0,807 R. Q. ist der calorische Factor des $O_2 = 4{,}809$. 184,88 O_2 = 889,09 cal. Es sind im Ganzen **1153,09** cal. in der Minute gebildet worden.

Es schwankt also bei den verschiedenen Berechnungsarten die Wärmebildung in der Agarperiode in ziemlich engen Grenzen, von 1169—1153 cal. pro Minute. Wenn man die letzte Berechnung als die richtigste gelten lässt, so stehen sich folgende Wärmebilanzen gegenüber:

In der Agarperiode:	1153,09 calorien.
In der Nüchternperiode:	1118,5 „
Differenz:	34,59 calorien.

Diese Differenz ist aber nicht bedingt durch eine wesentliche Vermehrung der Oxydationsprocesse, sondern in der Hauptsache dadurch, dass der O_2 in der Agarperiode bei einem durchschnittlichen R. Q. von 0,807, also unter dem Einfluss der Hemicelluloseverbrennung, einen höheren calorischen Factor hat (4,809) als in der Nüchternperiode bei einem R. Q. von 0,726 (4,709). Das zeigt eine einfache Rechnung: Wenn wir in der Agarperiode mit demselben calorischen Werth des O_2 rechnen, wie in der Nüchternperiode (184,88 . 4,709), so erhalten wir

für die Agarperiode:	1134,59 calorien
für die Nüchternperiode:	1118,5 „
Differenz:	16,09 calorien,

also eine bedeutend geringere Differenz.

Dass bei der Agarfütterung aber nicht nur Körpereiweiss, sondern auch anderes Körpermaterial gespart wird, geht aus Folgendem hervor:

In der Nüchternperiode hat die Versuchsperson in der Minute 93,7 mg Eiweiss umzusetzen.

	ccm O_2	ccm CO_2
	240,48	182,12
93,7 mg Eiweiss =	90,5	73,2
	149,98	108,92

149,98 O_2 werden also für die Verbrennung von Körperfett und -Kohlehydraten verbraucht.

In der Agarperiode hat die Versuchsperson ausser dem zerfallenen Eiweiss noch ein gewisses Quantum Hemicellulose zu verarbeiten. Die Menge der verdauten Hemicellulose, für die Zeit von 10 Uhr 5 Min. morgens bis 3 Uhr 5 Min. nachmittags berechnet, stellt sich pro Minute folgendermaassen: Es sind von 10 Uhr 5 Min. morgens bis 3 Uhr 5 Min. nachmittags, also in 240 Minuten, 36,5 Hemicellulose verdaut worden, welche als Stärke berechnet, zur Verbrennung 30251,2 ccm O_2 brauchen. Auf die Minute kommen 0,152 Hemicellulose = 125,9 ccm O_2. Man kann ohne weiteres annehmen, dass dieses geringe Quantum Hemicellulose in der Minute vollständig verbrennt, andernfalls würde der R. Q., dessen Werth in den Versuchen an sich schon nicht sehr hoch ist, diesen Werth kaum erreichen können. Es gestaltet sich nun unter Berücksichtigung der Hemicelluloseverbrennung der Minuten-O_2-Verbrauch für die Agarperiode folgendermaassen:

	ccm O_2	ccm CO_2
	242,85	196,26
60 mg Eiweiss	57,97	46,90
	184,88	149,36
0,152 Hemicellulose	125,9	125,9
	58,98	23,46

Es sind also für die Verbrennung von anderem Körpermaterial, nach Abrechnung des Eiweisses, 91 ccm O_2 weniger verbraucht worden als in der Nüchternperiode, d. h. es ist ausser Eiweiss noch anderes Körpermaterial gespart worden. Dabei dürfte es sich in der Hauptsache wohl um Körperfett handeln, nachdem die Versuchsperson seit 21 Stunden keine Kohlehydrate ausser dem Agar aufgenommen hat. 91 ccm O_2 entsprechen 45 mg Fett. 100 g verdauter Hemicellulose sind demnach im Stande rund 22 g Eiweiss und 30 g Fett vor der Verbrennung zu schützen, ein immerhin nicht unbeträchtliches Quantum.

Die folgende Tabelle giebt einen Respirationsversuch (Versuch V) bei Verfütterung reiner Cellulose wieder. Versuchsperson ist derselbe Mann, wie in den Versuchen II, III und IV. Gewicht 58 kg. Nüchtern seit 14 Stunden. Beginn des Versuchs 6 Uhr morgens. Von 8 Uhr 15 Min. bis 9 Uhr 15 Min. morgens wird ein grösseres Quantum reiner Cellulose in feuchtem Zustande verzehrt. Diese Cellulose ist bei ihrer Darstellung nicht mit Alkohol und Aether getrocknet worden, sondern in feuchtem Zustande aufbewahrt worden, weil man annehmen konnte,



dass diese in feinster Vertheilung befindliche Cellulose leichter angreifbar sei als die trocken verzehrte. Die Menge der aufgenommenen feuchten Cellulose entspricht einer Trockensubstanzmenge von 73,6 g. Davon werden im Koth 55,1 g wieder ausgeschieden; es sind also 18,5 g Cellulose verdaut worden.

No. des Versuchs	Beginn des Versuchs	Dauer des Versuchs in Minuten	Athemgrösse pro Minute	O_2-Verbrauch	CO_2-Production	R Q	O_2-Verbrauch pro Minute	CO_2-Product. pro Minute	Zunahme		Zeit nach Beginn der Celluloseaufnahme
									des O_2-Verbrauchs	der CO_2-Production	
	Uhr		ccm	pCt.	pCt.		ccm	ccm	pCt.	pCt.	
1	6,43	24	4695	4,14	3,33	0,804	194,37	156,34	—	—	—
2	7,25	27	3981	4,77	3,68	0,772	189,89	146,50	—	—	—
		Nüchternwerth:				**0,788**	**192,13**	**151,42**	—	—	—
3	10,11	26	4237	4,59	3,37	0,734	194,47	142,79	+ 1	— 5½	2. Std.
4	11,27	27	4230	4,43	3,40	0,792	187.38	143,82	— 2½	— 5	4. „
5	12,36	24	4649	4,36	3,23	0,740	202,69	150,16	+ 5½	— 1	5. „
6	1,30	24	4768	4,27	3,10	0,726	203,49	147,81	+ 6	— 2½	6. „
7	2,58	25	4390	4,63	3,22	0,700	203,26	141,36	+ 6	— 6½	7. „
8	4,40	22	5041	4,44	3,10	0,700	223,82	157,78	+ 16½	+ 4	9. „
9	6,22	23	4859	4,35	3,01	0,692	211,37	146,26	+ 10	— 3½	11. „
10	7,53	21	5290	4,15	3,01	0,725	219,53	159,23	+ 14	+ 5	12. „

In diesem Versuch zeigt der R. Q. eine gewisse Uebereinstimmung mit den Agarversuchen, insofern als er in der 4. Stunde den höchsten, den Nüchternwerth allerdings nur wenig übersteigenden Werth zeigt. Dann fällt er langsam ab und erreicht wieder ziemlich niedrige Werthe. Der O_2-Verbrauch ist in der 4. Stunde wiederum am niedrigsten, steigt dann aber ziemlich schnell an. Auffallend sind die niedrigen CO_2-Werthe. Nach dem Verhalten des R. Q. zu urtheilen, findet also auch Verdauung und Resorption der Cellulose analog der der Hemicellulose statt, nur ist die Steigerung des R. Q. eine geringe, da die Verdauung der Cellulose leider nur in sehr bescheidenem Maassstabe stattgefunden hat.

Es wird durch die Respirationsversuche mit Sicherheit nachgewiesen, dass die Hemicellulosen (und die Cellulose) vom Menschen verdaut und resorbirt werden und dass sie sich am Kraftwechsel betheiligen. Nach der Einstellung des R. Q. zu urtheilen, geht ihre Verbrennung in derselben Weise vor sich wie die der Stärke und des Zuckers. Dass kein höherer R. Q. dabei zu erzielen ist, mag einmal daran liegen, dass die Hemicellulosen an sich schwerer verdaut und langsamer resorbirt werden als Stärke und Zucker, hat seine Ursache aber hauptsächlich wohl darin, dass es nicht gelingt den Organismus, wie z. B. beim Hund mit Stärke, mit Hemicellulosen zu überschwemmen, sodass diese vorwiegend zur Verbrennung kommen und das Körpereiweiss und -fett ganz aus den Oxydationsprocessen ausschalten könnten, denn von 100 g verzehrter Stärke werden eben 100 g resorbirt, von 100 g Hemicellulose aber meist weniger als die Hälfte. Deshalb werden die Hemicellulosen den Stoffwechsel niemals so intensiv beeinflussen können, wie die gewöhnlich genossenen Kohlehydrate, wozu sie aber ohne Zweifel befähigt sind, wenn



man sie in rascherem Tempo und ebenso reichlich wie Stärke zur Resorption bringen könnte. Die geringe Hemicellulosemenge, welche pro Minute zur Verfügung steht, wird vollständig verbrannt. Dabei wird ein gewisses Quantum Eiweiss und Fett vor der Verbrennung geschützt.

Der Nutzeffect, den die Hemicellulosen unser diesen Umständen für den menschlichen Organismus haben können, ist also der eines wärmeliefernden und Körpermaterial vor der Verbrennung schützenden Nahrungsmittels. In dieser Beziehung unterscheiden sich die Hemicellulosen zwar von den gewöhnlichen Kohlehydraten (Stärke), der Unterschied ist aber doch wohl nur ein quantitativer, insofern als die resorbirten Hemicellulosenmengen eben zu gering sind, um mehr als Wärme zu bilden. Wenn man sie wie die Stärke im Ueberschuss zuführen könnte, so würden sie wahrscheinlich auch Glykogen bilden. Sicherlich verhält sich eben so die reine Cellulose, nur dass es hier noch schwieriger ist, dem Organismus so grosse Mengen einzuverleiben, dass sie einen deutlichen Ausschlag geben könnte.

Einen anderen Weg des Abbaues der Hemicellulosen als den über Zucker anzunehmen geben die Versuche m. E. keine Veranlassung. Wenn trotzdem bei Diabetikern, auch bei reichlicher Hemicelluloseverdauung, keine Steigerung der Zuckerausscheidung zu beobachten war, so erklärt sich das einmal so, dass, wie Brasch (81) zeigte, die Assimilationsgrenze für Galactose, um die es sich ja bei der Agarfütterung handelt, beim Diabetiker nicht tiefer liegt wie beim Gesunden. Sodann ist aber zu bedenken, dass es nicht dasselbe ist, ob ein Diabetiker 10 g Traubenzucker oder 10 g Galactan nimmt. Die 10 g Traubenzucker werden mit grosser Schnelligkeit resorbirt und vermögen bei genügender Intoleranz die Zuckerausscheidung zu erhöhen. Die Umwandlung von 10 g Galactan in Zucker und ihre Resorption geht aber offenbar so langsam vor sich, der Eintritt in den Organismus erfolgt so allmählich, dass auch der intolerante Diabetiker Zeit gewinnt, sie zu verbrennen. So unterbleibt beim Diabetiker eine Erhöhung der Zuckerausscheidung und die aufgenommene Hemicellulose geht dem Organismus nicht verloren. Es ist demnach auch aus den Diabetikerversuchen, glaube ich, nicht auf principielle qualitative Unterschiede im Abbau der Hemicellulosen und der Stärke zu schliessen, sondern auch hier sind es nur die quantitativ schlechteren Bedingungen für die Zufuhr und Resorption der Hemicellulosen, welche den Diabetiker den Hemicellulosen gegenüber tolerant erscheinen lassen. Die Diabetikerversuche verlieren dadurch nicht an Werth, zeigen sie doch, dass man in den Hemicellulosen ein Kohlehydrat hat, welches man auch schweren Diabetikern unbedenklich verabreichen kann ohne befürchten müssen, die Glykosurie zu vermehren. Die Hemicellulosen sind in der That auf Grund ihrer in den Respirationsversuchen zu Tage tretenden Eigenschaften ein Ersatz für Zucker und Stärke, der beim Diabetiker mit Vortheil verwendet werden kann.

Dieselben Ueberlegungen haben auch für die Versuche am diabetischen Thier Geltung. Wenn man hier grössere Mengen Galactan zur



Resorption bringen könnte, würde vielleicht auch eine Glykogenbildung zu constatiren sein, ebenso wie bei Galactosefütterung.

Wenn man den Abbau der Hemicellulose nicht über Zucker gehen lassen will, so käme als weitere Möglichkeit die Aufspaltung der Hemicellulose und der Cellulose in flüchtige Fettsäuren in Betracht. Das ist aber, wenigstens für die Dünndarmverdauung, nach dem Ausfall der Respirationsversuche ausgeschlossen. Es bliebe dann nur noch übrig anzunehmen, dass die Hemicellulosen als solche resorbirt werden. Hierfür könnten einige schon oben citirte Beobachtungen sprechen, nämlich das Auftreten von Pentosanen im Harn, von Neuberg und Wohlgemuth (73), Slowtzoff (60) und Weiske (67) am Kaninchen, von Blumenthal (74) am Menschen beobachtet, welch letzteres Vorkommniss von Neuberg (47) allerdings für sehr selten gehalten wird. Auch der Umstand, dass Slowtzoff (60) das verfütterte Xylan in den Organen und im Blut seiner Versuchsthiere nachweisen konnte, giebt zu denken. Man würde sich aber zu dieser Auffassung, die ein physiologisches Novum bedeuten würde, doch wohl erst auf Grund des sicheren experimentellen Nachweises definitiv entschliessen können. Vorläufig scheint mir kein zwingender Grund für diese Annahme vorzuliegen.

Noch einige Bemerkungen bezüglich der zeitweise auffallend niedrigen Werthe der R. Q. in den späteren Stunden nach der Agaraufnahme, wenn also die Dünndarmverdauung schon völlig abgelaufen ist. Beim hungernden Menschen hat Magnus-Lewy (100) als niedrigsten Werth 0,69 gefunden. v. Noorden (102) macht aber darauf aufmerksam, dass der R. Q. im Hunger zuweilen unter den theoretischen Werth 0,7 absinken kann. Nach v. Noorden ist dies darauf zurückzuführen, dass im Hunger neben CO_2 eine gewisse Menge von C-haltigen Verbindungen (Aceton, Acetessigsäure, β-Oxybuttersäure) ausgeschieden werden. Lehmann und Zuntz (cit. nach v. Noorden) schlossen aber weiterhin aus dieser Erscheinung, dass bei der absoluten Ruhe und Ausschaltung jeder Muskelbewegung kleine Mengen Glykogen — aus den zersetzten Eiweisskörpern stammend — sich in Leber und Muskeln anhäufen können. Für die Richtigkeit dieser Vermuthung sprechen Versuche, in denen bei Muskelarbeit, wobei der Glykogenumsatz gesteigert ist, ein höherer R. Q. gefunden wurde. Ob diese Momente bei meinen Versuchen eine Rolle spielen, lasse ich dahin gestellt; ich habe jedenfalls keinen Grund irgend welche Versuchsfehler als Ursache der niedrigen Quotienten anzunehmen. Auf eine andere Möglichkeit möchte ich aber hinweisen: Vielleicht könnten die niedrigen Quotientenwerthe in meinen Fällen dadurch bedingt sein, dass noch im Dickdarm ein Theil der nicht resorbirten Hemicellulose und der Cellulose unter dem Einfluss von Bakterien in flüchtige Fettsäuren aufgespalten wird und diese vom Dickdarm aus resorbirt werden. Die niedrigen Quotienten würden dann erklärlich sein, denn wir wissen durch die Untersuchungen von Munck (103) und Mallèvre (104), dass die theoretischen R. Q. des buttersauren und essigsauren Natrons 0,6 resp. 0,5 sind und dass bei intravenöser Injection dieser Substanzen die R. Q. sich den theoretischen Werthen nähern. Da die Hemicellulosen und die Cellulose bekanntlich durch



Bakterien in flüchtige Fettsäuren zerlegt werden können, möchte ich wenigstens auf die Möglichkeit dieser Erklärung für meine auffallend niedrigen R. Q. verwiesen haben. Vielleicht hängt damit auch die bei den Hemicellulosediabetikern in der Agarperiode auftretende Vermehrung der Acetonausscheidung zusammen.

Ergebnisse.

1. Cellulose und Hemicellulosen sind chemisch nahe verwandte, auf Grund ihrer chemischen Eigenschaften aber meist scharf zu trennende Substanzen.

2. In ihrem physiologischen Verhalten zeigen Cellulose und Hemicellulosen keine wesentlichen Unterschiede.

3. Der Mensch verdaut unter normalen Verhältnissen durchschnittlich 50 pCt. der zugeführten Cellulose und Hemicellulosen. Personen mit chronischer habitueller Obstipation verdauen 70—80 pCt.

4. Es gelingt beim Menschen ungleich grössere Mengen Hemicellulosen zur Verdauung zu bringen als Cellulose.

5. Die Verdauung der Hemicellulosen und der Cellulose erfolgt beim Menschen in derselben Weise, wie die der Stärke. Die genannten Substanzen werden im Darm in ihre entsprechenden Zucker überführt. Ihre Umwandlung und Resorption erfolgt wesentlich langsamer als die der Stärke. Die resorbirten Mengen werden im menschlichen Organismus vollständig verbrannt. Dabei wird Eiweiss und Fett vor der Verbrennung geschützt. Es nicht daran zu zweifeln, dass die Cellulose und die Hemicellulosen Glykogen bilden würden, wenn es gelänge, sie im Ueberschuss zur Resorption zu bringen. Aufspaltung der Cellulose und Hemicellulosen in flüchtige Fettsäuren erfolgt im Dünndarm nicht. Möglicherweise wird aber ein kleiner Theil des nicht resorbirten Materials im Dickdarm in flüchtige Fettsäuren zerlegt und als solche resorbirt.

6. Cellulose und Hemicellulosen sind für schwere Diabetiker ein unschädlicher Ersatz für die gewöhnlichen leicht resorbirbaren Kohlehydrate. Speciell die Hemicellulosen dürften für diese Zwecke practisch in Frage kommen.

Literatur.

1) Henneberg und Stohmann, Beiträge zur Begründung einer rationellen Fütterung der Wiederkäuer. 2. Heft. 1864.
2) König, Die Zellmembran und ihre Bestandtheile in chemischer und physiologischer Hinsicht. Landwirthschaftliche Versuchsstationen. 1907. Bd. 65.
3) E. Schulze, Ueber die zur Gruppe der stickstofffreien Extractstoffe gehörenden Pflanzenbestandtheile. Journal für Landwirthsch. 1904. 52. Jahrg. (Literatur.)
4) Reiss, Ueber die Natur der Reservecellulose und über ihre Auflösungsweise bei der Keimung der Samen. Landwirthsch. Jahrbücher. 1889. Bd. 18.
5) Nägeli, Ueber die chemische Zusammensetzung der Stärkekörner. Physiolog. Untersuchungen. 2. Heft. 1858.
6) Fremy, Compt. rend. de la Soc. de Biol. Vol. 48. p. 667.
7) Payen, Ebendaselbst. Vol. 48. p. 893.
8) Sachs, Zur Keimungsgeschichte der Dattel. Botan. Zeitung. 1862.



9) Frank, Pringsheim's Jahrbücher. Bd. 5. 1866—1867.
10) Nägeli und Schwendener, Das Mikroskop. I. Aufl. 1867.
11) Siewert, Zeitschr. des landwirthschaftl. Vereins der Provinz Sachsen. 1868. S. 316. 1869. S. 75.
12) Beyer, Landwirthschaftl. Versuchsstationen. Bd. 9 und 14.
13) Eichhorn, Ebendaselbst. Bd. 14.
14) Müntz, Sur la galactine. Compt. rendus. Vol. 94. 1882.
15) Bauer, Ueber den aus Agar-Agar entstehenden Zucker, über eine neue Säure aus der Arabinose nebst dem Versuch einer Classification der gallertbildenden Kohlehydrate nach den aus ihnen entstehenden Zuckerarten. Journal für pract. Chemie. 1884. Bd. 30.
16) Wieler, Analysen der Jungholzregion von Pinus silvestris und Salix pentendra nebst einem Beitrage zur Methodik der Pflanzenanalyse. Landwirthschaftl. Versuchsstationen. 1886. Bd. 32.
17) Koch, Experimentelle Prüfung des Holzgummis und dessen Verbreitung im Pflanzenreich. Pharm. Zeitschr. für Russland. 1886.
18) W. Hoffmeister, Die Rohfaser und einige Formen der Cellulose. Landwirthschaftl. Jahrbücher. 1888. Bd. 17.
19) Steiger, Ueber das dextrinartige Kohlehydrat der Samen von Lupinus luteus. Berichte der Deutsch. chem. Gesellsch. 1886. 19. Jahrg. S. 827.
20) E. Schulze u. Steiger, Ueber Paragalactin. Ebendas. 1887. 20. Jahrg. S. 290.
21) Dieselben, Untersuchungen über die stickstofffreien Reservestoffe der Samen von Lupinus luteus und über die Umwandlungen derselben während des Keimungsprocesses. Landwirthsch. Versuchsstationen. 1889. Bd. 36.
22) E. Schulze, Zur Kenntniss der in den Leguminosensamen enthaltenen Kohlehydrate. Ebendaselbst. 1892. Bd. 41.
23) E. Fischer und J. Hirschberger, Ueber Mannose. III. Berichte der Deutsch. chem. Gesellsch. 1889. 22. Jahrg. S. 1155.
24) E. Schulze, Steiger und Maxwell, Zur Chemie der Pflanzenzellmembranen. I. Abhandl. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1890. Bd. 14.
25) Tollens, Handbuch der Kohlehydrate.
26) Schulze und Steiger, Ueber das Vorkommen eines unlöslichen, Schleimsäure gebenden Kohlehydrats in Rothklee- und Luzernepflanzen. Landwirthschaftl. Versuchsstationen. 1889. Bd. 36.
27) Schellenberg, Ueber die Bestockungsverhältnisse von Molinia coerulea Mönch. Berichte der schweiz. botan. Gesellsch. 1897. Heft 7.
28) Schulze und Castoro, Beiträge zur Kenntniss der Hemicellulosen. II. Zeitschrift f. physiol. Chemie. 1903. Bd. 39.
29) E. Schulze, Zur Chemie der pflanzlichen Zellmembranen. II. Abhandl. Ebendaselbst. 1892. Bd. 16.
30) König und Bettels, Die Kohlehydrate der Meeresalgen und daraus hergestellter Erzeugnisse. Zeitschrift f. Untersuchung d. Nahrungs- und Genussmittel. 1905. Bd. 10. H. 8.
31) K. Müller, Die chemische Zusammensetzung der Zellmembranen bei verschiedenen Kryptogamen. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1905. Bd. 45.
32) Ulander, Ueber die Kohlenhydrate der Flechten. Inaug.-Diss. Göttingen 1905.
33) v. Lippmann, Die Chemie der Zuckerarten. Braunschweig 1904.
34) Schulze und Castoro, Beiträge zur Kenntniss der Hemicellulosen. I. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902/03. Bd. 37.
35) W. Hoffmeister, Die Cellulose und ihre Formen. Landwirthsch. Jahrbücher. 1889. Bd. 18.
36) Derselbe, Das Cellulosegummi. Landwirthsch. Versuchsstationen. 1891. Bd. 39.



37) E. Schulze, Zur Chemie der pflanzlichen Zellmembran. III. Abhandl. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1894. Bd. 19.
38) Hoppe-Seyler, Ebendaselbst. Bd. 13.
39) Schulze und Castoro, Beiträge zur Kenntniss der Hemicellulosen. II. Ebendaselbst. 1903. Bd. 39.
40) Saiki, The digestibility and utilization of some polysaccharide carbohydrates derived from Lichens and Marine Algae. The Journal of Biological Chemistry. 1906. Vol. II. No. 3.
41) Lifschütz, Ueber die Einwirkung von Salpeterschwefelsäure auf Pflanzenfasern. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1891. 24. Jahrg.
42) O. Simon und Lohrisch, Eine neue Methode der Cellulosebestimmung in Nahrungsmitteln und Fäces. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1904. Bd. 42.
43) Lohrisch, Ueber die Bedeutung der Cellulose im Haushalte des Menschen. Ebendaselbst. 1906. Bd. 47.
44) Kleiber, Versuche zur Bestimmung des Gehalts einiger Pflanzen und Pflanzentheile an Zellwandbestandtheilen, an Hemicellulosen und an Cellulose. Landwirthschaftl. Versuchsstationen. 1900. Bd. 54.
45) Payen, Sur la gélose et les nids de salangane. Compt. rendus hebdom. 1859. Vol. 49.
46) Tollens, Untersuchungen über Kohlehydrate. Landwirthschaftl. Versuchsstat. 1891. Bd. 39.
47) C. Neuberg, Die Physiologie der Pentosen und der Glukuronsäuren. Ergebn. der Physiol. 1904. I. Abtheilung. Biochemie.
48) Fischer und Thierfelder, Verhalten der verschiedenen Zucker gegen reine Hefen. Ber. d. Deutsch. chem. Gesellsch. 1894. 27. Jahrg. Bd. II. S. 2031.
49) Salkowski, Ueber die Darstellung des Xylans. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1901/02. Bd. 34.
50) Tollens, Ueber die in den Pflanzenstoffen und besonders den Futtermitteln enthaltenen Pentosane, ihre Bestimmungsmethoden und Eigenschaften. Journal für Landwirthsch. 1896. 44. Jahrgang.
51) Derselbe, Ueber die Bestimmung der Pentosen und Pentosane. Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1902. Bd. 36.
52) Reichardt, Archiv f. Pharmak. 1876. H. 7.
53) Schmidt und Strasburger, Die Fäces des Menschen im normalen und krankhaften Zustande. II. Theil. Berlin 1905.
54) E. Schulze, Ueber die Zellwandbestandtheile der Cotyledonen von Lupinus luteus und Lupinus angustifolius und über ihr Verhalten während des Keimungsvorganges. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1895/96. Bd. 21.
55) Lohrisch, Ueber die Verdauung und Verwerthung der Rohfaser und Cellulose im thierischen und menschlichen Organismus. Centralbl. f. d. gesammte Physiol. und Pathol. des Stoffwechsels. 1907. Neue Folge. No. 21.
56) Kellner, Untersuchungen über den Stoff- und Energieumsatz des erwachsenen Rindes bei Erhaltungs- und Productionsfutter. Landwirthschaftl. Versuchsstat. 1900. Bd. 53.
57) V. Hofmeister, Ueber Celluloseverdauung beim Pferde. Archiv f. wissensch. und pract. Thierheilkunde. Bd. XI. S. 46.
58) Holdefleiss, Die Bedeutung des verdauten Antheils der Rohfaser für die thierische Ernährung. Berichte aus dem physiol. Laboratorium u. der Versuchsanstalt des landwirthschaftl. Instituts der Universität Halle. 1895. Heft 12.
59) Scheunert, Beiträge zur Kenntniss der Celluloseverdauung im Blinddarm und des Enzymgehaltes des Cöcalsecretes. Zeitschr. für physiolog. Chemie. 1906. Bd. 48.



60) Slowtzoff, Ueber das Verhalten des Xylans im Thierkörper. Ebendaselbst. 1901/02. Bd. 34.
61) Seillière, Sur la présence d'une diastase hydrolysante la Xylane dans le suc gastro-intestinal de l'escargot. Comptes rendus. 1905. Vol. I. p. 409.
62) Derselbe, Sur une diastase hydrolysante la Xylane dans le tube digestif de certaines larves de Caléoptères. Ebendaselbst. 1905. Vol. I. p. 940.
63) Derselbe, Sur la présence de la Xylanase chez différents Mollusques gastéropodes. Ebendaselbst. 1905. Vol. II. p. 20.
64) Hoppe-Seyler, Die Methangährung der Essigsäure. Zeitschr. f. physiol. Chem. 1887. Bd. 11.
65) Ankersmit, Untersuchungen über die Bakterien im Verdauungskanal des Rindes. Centralbl. f. Bakteriologie. 1906. Bd. 40.
66) Stone und Jones, Verdaulichkeit der Pentosane. Centralbl. f. Agriculturchemie. 1893. 22. Jahrg.
67) Weiske, Ueber die Verdaulichkeit der in den vegetabilischen Futtermitteln enthaltenen Pentosane. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1895. Bd. 20.
68) Lindsey und Holland, Die Verdaulichkeit der Pentosane. Centralbl. f. Agriculturchemie. 1895. 24. Jahrg.
69) Poulsson, Untersuchungen über das Verhalten einiger Flechtenkohlenhydrate im menschlichen Organismus und über die Anwendung derselben bei Diabetes mellitus. Upsala Läkareförenings Förhandlingar. Neue Folge. Bd. 11. Suppl. 1906. Festschrift für Hammarsten. — Derselbe, Om den islandske lav som naerings middel og om anvendelse af lavbrod ved sukkersyge. Nordisk Tidsskrift for Terapi. 1907.
70) Oshima, U. S. Dept. of Agric., Office of Exper. Stations, Bull. No. 159. 1905.
71) Lohrisch, Die Ursachen der chronischen habituellen Obstipation im Lichte systematischer Ausnutzungsversuche. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 79.
72) Tappeiner, Untersuchungen über die Gährung der Cellulose, insbesondere über deren Lösung im Darmcanal. Zeitschr. f. Biolog. 1884. Neue Folge. Bd. 2.
73) Neuberg und Wohlgemuth, Ueber das Verhalten stereo-isomerer Substanzen im Thierkörper. I. Mittheilung. Ueber das Schicksal der 3 Arabinosen im Kaninchenleibe. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1902. Bd. 35.
74) Blumenthal, Die Pentosurie. Deutsche Klinik. 1903. Bd. 3.
75) Hofmeister, Ueber Resorption und Assimilation der Nährstoffe. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1888. Bd. 25.
76) C. Voit, Ueber die Glykogenbildung nach Aufnahme verschiedener Zuckerarten. Zeitschr. f. Biolog. 1891. Bd. 28.
77) Weinland, Beiträge zur Frage nach dem Verhalten des Milchzuckers im Körper, besonders im Darm. Ebendas. 1899. Bd. 38.
78) Kausch und Socin, Sind Milchzucker und Galaktose directe Glykogenbildner? Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1893. Bd. 31.
79) Cremer, Ueber das Verhalten einiger Zuckerarten im thierischen Organismus. Zeitschr. f. Biolog. 1892. Bd. 29.
80) Sommer, Zur Verwerthung des Milchzuckers im thierischen Organismus. Habil.-Schrift. Würzburg 1899.
81) Brasch, Ueber das Verhalten nicht gährungsfähiger Kohlehydrate im thierischen Organismus. Mit besonderer Berücksichtigung des Diabetes. Zeitschr. f. Biolog. 1907. Neue Folge. Bd. 32.
82) Cremer und Ritter, Phlorhidzinversuche am Carenzkaninchen. Ebendaselbst. 1892. Bd. 29.
83) Salkowski und Jastrowitz, Ueber eine bisher nicht beobachtete Zuckerart im Harn. Centralbl. f. d. med. Wissensch. 1892. No. 19.



84) Ebstein, Einige Bemerkungen zum Verhalten der Pentosen im menschlichen Organismus. Virchow's Arch. Bd. 129.
85) Frentzel, Ueber Glykogenbildung im Thierkörper nach Fütterung mit Holzzucker. Pflüger's Arch. 1894. Bd. 56.
86) Neuberg u. Wohlgemuth, Ueber d-Arabinose, d-Acetonsäure und die quantitative Bestimmung von Arabinose. Zeitschr. f. phys. Chemie. 1902. Bd. 35.
87) Lindemann und May, Die Verwerthung der Rhamnose vom normalen und vom diabetischen menschlichen Organismus. Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 56.
88) v. Jacksch, Ueber alimentäre Pentosurie. Zeitschr. f. Heilk. 1899. Bd. 20.
89) Bergell, Das Verhalten der l-Arabinose im normalen und diabetischen Organismus. Festschr. f. v. Leyden. Bd. 6.
90) Cremer, Ueber die Verwerthung der Rhamnose im thierischen Organismus und einige damit zusammenhängende Fragen der Physiologie der Kohlehydrate. Zeitschr. f. Biolog. 1901. Neue Folge. Bd. 24.
91) Ad. Schmidt u. Lohrisch, Ueber die Bedeutung der Cellulose für den Kraftwechsel der Diabetiker. Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 47.
92) Fr. Voit, Ueber das Verhalten der Galaktose beim Diabetiker. Zeitschr. f. Biolog. 1892. Bd. 28.
93) Derselbe, Dasselbe. Ebendas. 1892. Bd. 29.
94) Minkowski, Untersuchungen über den Diabetes mellitus nach Exstirpation des Pankreas. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1893. Bd. 31.
95) Sandmeyer, Ueber die Folgen der partiellen Pankreasexstirpation beim Hund. Zeitschr. f. Biolog. 1895. Bd. 31.
96) Bauer, Weitere Untersuchungen über Galaktosurie. Vortrag, gehalten in der Gesellsch. f. inn. Med. u. Kinderheilk. in Wien. October 1906. Ref. Centralbl. f. inn. Med. 1906. No. 47. S. 1176.
97) v. Jacksch, Ueber die alimentäre Pentosurie der Diabetiker. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 63.
98) C. Voit, Ueber die Verschiedenheiten der Eiweisszersetzung beim Hungern. Zeitschr. f. Biolog. 1866. Bd. 2.
99) Graham Lusk, Ueber Phlorhidzindiabetes und über das Verhalten desselben bei Zufuhr verschiedener Zuckerarten und von Leim. Ebendas. 1898. Bd. 36.
100) Magnus-Lewy, Ueber die Grösse des respiratorischen Gaswechsels unter dem Einfluss der Nahrungsaufnahme. Pflüger's Arch. 1894. Bd. 55.
101) Derselbe, Physiologie des Stoffwechsels. In v. Noorden's Handbuch der Pathol. des Stoffwechsels. 1906. Bd. 1.
102) v. Noorden, Der Hunger und die chronische Unterernährung. Ebendas. 1906. Bd. 1. S. 483.
103) Munk, Der Einfluss des Glycerins, der flüchtigen und festen Fettsäuren auf den Gaswechsel. Pflüger's Arch. 1890. Bd. 46.
104) Mallèvre, Der Einfluss der als Gährungsproducte der Cellulose gebildeten Essigsäure auf den Gaswechsel. Ebendas. 1891. Bd. 49.



XXXVIII.

Aus der medicinischen Universitätsklinik zu Halle a. H.

Ueber „organisch" gebundenes Chlor im Harn.

Von

Priv.-Doc. Dr. med. **O. Baumgarten.**

Die Frage, ob ein Theil der Harnchloride in organischer Bindung zur Ausscheidung kommt, war bisher in keiner Weise entschieden. Abgesehen von einzelnen früheren Autoren haben sich neuerdings A. Berlioz und E. Lépinois[1]) um die Entscheidung dieser Frage bemüht. Fehlerhafte Methoden führten zu Resultaten, nach denen 10—40 pCt. der Gesammt-Cl-Menge als organisches Cl ausgeschieden würde. A. Petit und P. Terrat[2]) verglichen die Ergebnisse der directen Cl-Bestimmung mit den aus der Harnasche gewonnenen Chloriden und fanden so überhaupt kein organisch gebundenes Cl oder nur Spuren desselben. Zu positiven Ergebnissen kam Dioscoride Vitali[3]), indem er von dem durch Veraschung mit Soda gewonnenen Gesammtchlor das nach den üblichen Methoden bestimmte anorganische abzog. Neuerdings sprechen sich J. Ville und J. Moitessier[4]) und ebenso G. Meillère[5]) gegen die Annahme von organisch gebundenem Cl im Urin aus. Die genannten Forscher behaupteten, dass die Spuren Cl, welche der directen Ausfällung mit $AgNO_3$ entgehen, durch den Harnstoff und andere Extractivstoffe zurückgehalten würden.

Die Verschiedenheit aller bisherigen Ergebnisse veranlasste mich zu einer neuen Bearbeitung der Frage nach organischem Cl im Urin. Gleichzeitig konnten dadurch eventuell Beziehungen zu dem Zustandekommen der verminderten Cl-Ausscheidung bei fieberhaften Erkrankungen, speciell bei der Pneumonie, sich ergeben.

Zu diesem Zweck wurde eine mit der Pipette abgemessene Harnmenge (nach sorgfältigster Ausfällung des Eiweisses) zunächst zwecks

1) Chem. Centralbl. 1894. S. 912 u. 1895. S. 495.
2) Ibidem, 1894. S. 246.
3) Maly's Jahresberichte. 31. 1897. Bd. II. S. 44.
4) Ibidem. Bd. I. S. 413, 414.
5) Ibidem.



Reduction etwa vorhandener Chlorate[1]) mit Natriumnitrit und rauchender Salpetersäure versetzt, am folgenden Tage mit einem Ueberschuss von $AgNO_3$-Lösung gefällt, im Dunkeln filtrirt und sorgfältig mit destillirtem Wasser nachgewaschen. Das vollkommen klare Filtrat wird auf dem Wasserbade auf ca. $^1/_3$ seines Volumens eingeengt und nochmals filtrirt. Zugesetztes Silbernitrat rief keine Fällung hervor. Die so erhaltene, völlig klare Flüssigkeit wird nunmehr mit Cl-freiem Säuregemisch (conc. HNO_3 und conc. H_2SO_4 ana) nach Vorschrift von A. Neumann[2]) verascht und in eine mit verdünnter $AgNO_3$-Lösung beschickte Vorlage überdestillirt. Der Rückstand in der Retorte wird nach beendeter Veraschung mit destillirtem Wasser verdünnt und zur Prüfung auf etwa der Destillation entgangenes[3]) Cl- mit einigen Tropfen Ag-Lösung versetzt.

Um dem Einwand der Cl-Retention durch Harnstoff zu begegnen, wurden 50 ccm einer Lösung von 2 pCt. $CO(NH_2)_2$ + 1 pCt. ClNa in der üblichen Weise mit Ag-Lösung gefällt. Die berechnete AgCl-Menge betrug 1,225 g. Erhalten wurden 1,2209 AgCl und 1,2218 AgCl.

Auch künstliche Lösungen, wie sie schon der Zusammensetzung des Harns näher kamen, ergaben keine Retention von Chlor durch die in denselben vorhandenen Körper. Aus einer Lösung von 50 ccm $^1/_2$ pCt. phosphorsaures Natrium, $^1/_4$ pCt. schwefelsaures Natrium, $^1/_{10}$ pCt. Harnsäure, 2 pCt. Harnstoff, 1 pCt. Kochsalz wurden 1,2228 und 1,2232 AgCl (berechnet 1,2238 AgCl) gewonnen.

Urine, in der angegebenen Weise von Gesunden und einem fieberlosen, schweren Diabetiker untersucht, ergaben regelmässig der Fällung entgangene Mengen Halogens, die sich erst durch das Veraschungsverfahren nachweisen liessen. Die Werthe betrugen, auf die 24 stündige Harnmenge als AgCl berechnet, durchschnittlich 0,5 bis 2, auch 2,5 Decigramm. Grössere Mengen wurden kaum nachgewiesen. Dagegen wurden Werthe, die noch nicht 0,1 erreichten, verhältnissmässig häufig festgestellt.

Von den verschiedenen Fällen croupöser Pneumonien, deren Harn ich zu analysiren Gelegenheit hatte, sei nur folgender kurz erwähnt:

Emma E., 21 J. alt, erkrankte plötzlich am 13. 1. mit Schüttelfrost, Seitenstechen und hohem Fieber. Am 18. 1. bestand bei der Aufnahme in die Klinik doppelseitige pneumonische Infiltration vom Scapularwinkel an abwärts und in der rechten Seite, über den gedämpften Partien, Bronchialathmen und Knisterrasseln. Am 19. 1. erfolgte eine partielle Krise, in anderen Theilen der Lunge ein Fortschreiten der Pneumonie. Am 22. 1. bestand auch über der rechten Spitze geringe Dämpfung. Im Uebrigen war eine deutliche Aufhellung des Percussions-

1) M. Scholtz, Arch. f. Pharmacie. Bd. 243. S. 353. 1905. Diese Vorsicht wurde beibehalten, obwohl sich nie Differenzen der erhaltenen AgCl-Menge vor und nach dem Reductionsverfahren ergaben. Jedenfalls wird durch den Zusatz von Natriumnitrit der vorhandene Harnstoff zerstört. Millon, Ann. d. Chemie u. Pharmacie. Bd. 3. — Herm. Hildebrandt, Vierteljahrsschr. für gerichtl. Medicin. Bd. 32. 1907.

2) Zeitschr. f. physiolog. Chemie. 1902. Bd. 37. H. 2. S. 118 ff.

3) Dasselbe war nie der Fall.



schalls zu bemerken. Am 24. 1. bestand nur geringe Tympanie in den abhängigen Theilen beiderseits. Am 29. 1. war in den abhängigen Theilen der linken Lunge ein geringes pleuritisches Exsudat nachweisbar. Am 31. 1. bestand dasselbe in gleicher Höhe auch rechts. Die Probepunction ergab einige Cubikcentimeter seröser Flüssigkeit. In den nächstfolgenden Tagen trat Resorption des Exsudats ein, so dass die Kranke am 14. 2. mit normalem Lungenbefund entlassen werden konnte.

Der Uebersicht wegen stelle ich Temperaturen, Harnmengen und Chlorbestimmungen in nachstehender Tabelle zusammen.

Datum	Temperaturen	Urinmenge	fällbares	nicht fällbares	fällbares	nicht fällbares
			Halogen in 100 ccm Harn		Halogen in der Tagesportion	
18. 1.	39,0 39,4 39,6 39,8	750	0,22720	0,0215	1,7040	0,16125
19. 1.	39,1 39,5 39,7 39,3	500	0,10710	0,0215	0,5355	0,10750
20. 1.	39,0 39,1 39,6 39,5	600	0,10835	0,0069	0,6501	0,04140
21. 1.	37,9 38,5 38,3 38,4	500	0,15475	0,0115	0,7788	0,05750
22. 1.	38,0 38.3 38.4 38,4	410	0,56605	0,0090	2,3208	0,03690
23. 1.	38,9 38,0 37,7 37,8	1300	0,95830	nicht sicher wägbar	12,4579	?
24. 1.	37,3 37,9 37,8 37,9	1340	1,19005	0,0156	15,9467	0,20904
25. 1.	37,4 36,9 37,3 37,2	1200	1,02290	0,0033	12,2748	0,03960
26. 1.	38,1 36,9 37,3 36,8	840	0,87420	0,0094	7,3433	0,07896
27. 1.	36,7 36,7 37,2 37,1	1470	1,0620	0,011	15,6114	0,16170
28. 1.	normale Temp.	5400 à 1800	Durchschnittswerth pro Tag 0,58470	nicht sicher wägbar	Durchschnittswerth pro Tag 10,5246	Durchschnittswerth pro Tag ?
29. 1.	desgl.					
30. 1.	desgl.					
31. 1.	desgl.	4230 à 1410	Durchschnittswerth pro Tag 0,97100	Durchschnittswerth pro Tag 0,0091	Durchschnittswerth pro Tag 13,6911	Durchschnittswerth pro Tag 0,12831
1. 2.	desgl.					
2. 2.	desgl.					

Anmerkung: Die angeführten Werthe sind als Ag Cl berechnet. Dass hier, wie bei sämmtlichen Bestimmungen Chlor vorlag, bewies die sofortige Löslichkeit des Silbersalzes in Ammoniak. Zudem hatten die betr. Patienten weder vorher noch während der Beobachtungsdauer Jod- oder Bromsalze bekommen. Die angeführten Zahlen sind die Durchschnittswerthe von jedesmal zwei gut miteinander übereinstimmenden Analysen.

Die Harne der übrigen uncomplicirten, croupösen Pneumonien mit typischer Krisis ergaben dieselben Resultate betr. des nicht durch Silber fällbaren Chlors. Unter diesen Umständen konnten neue Ergebnisse von der Untersuchung anderer fieberhafter Erkrankungen kaum erwartet werden. Und in der That ergab die Beobachtung eines Falles von Scharlach und Masern bis zum Ende der Abschuppung und eines in die Reconvalescenz eintretenden Typhuskranken nichts Neues. Ich verzichte daher auf die Mittheilung der Tabellen.

Auch die Verabfolgung von 10 und 20 g Kochsalz in nahezu concentrirter Lösung Morgens nüchtern bei Gesunden und Pneumonikern mit nahezu vollständiger Cl-Retention blieb ohne erkennbaren Einfluss auf die Menge des nicht durch Silber fällbaren Halogens.

Fasse ich die bisher erzielten Resultate zusammen, so sind die erst durch den Veraschungsprocess gewonnenen Cl-mengen in weitgehendstem Maasse unabhängig

1. von der Kochsalzzufuhr mit der Nahrung,
2. von der Temperatur des betr. Individuums, denn



a) normale Harne,
b) Fieberurine (Pneumonie-Masern-Scharlach),
c) Harne vor und nach der Krisis

geben gleiche Mengen wahrscheinlich organisch gebundenen Chlors. Dieser letzte Punkt erschien mir darum besonders wichtig, als damit die Frage nach den Ursachen der Retention der Chloride bei fieberhaften Erkrankungen, speciell bei der Pneumonie, nicht einmal eine wenigstens theilweise Erklärung durch etwa vermehrt ausgeschiedenes „organisches“ Chlor finden konnte.

Welcher Natur der durch Fällung nicht nachweisbare, erst durch das Veraschungsverfahren gewonnene Chlorantheil ist, lässt sich vorläufig nicht bestimmen. Durch Ausschüttelung des Urins mit[1]) Aether oder Aetherextraction des auf dem Wasserbade verdampften Harns im Soxhlet konnten nur Bruchtheile des „organischen“ Chlors gefunden werden.

1) Auch hier natürlich mit der Vorsicht, doch die Veraschung erst nach Filtration des in Wasser aufgenommenen, mit $AgNO_3$-Lösung versetzten Verdampfungsrückstandes vorgenommen wurde.

XXXIX.

Aus der medicinischen Klinik der Universität Bonn.

Ueber die auscultatorische Methode der Blutdruckmessung mit besonderer Berücksichtigung des diastolischen Blutdrucks.

Von

Heinrich Bickel.

(Mit 1 Curve im Text.)

Seit einigen Jahren ist man bemüht, Methoden zu finden, die es uns ermöglichen sollen, ausser dem systolischen oder maximalen Blutdruck auch den Werth des diastolischen oder minimalen Druckes zahlenmässig zu bestimmen. Denn man hatte erkannt, dass der Werth des diastolischen und damit auch des mittleren Blutdruckes keineswegs der Höhe des systolischen Druckes parallel zu gehen braucht, und dass für das feinere Verständniss des Kreislaufmechanismus die Messung des diastolischen Druckes der des systolischen an Bedeutung mindestens gleich kommt. So hat Strasburger darauf hingewiesen, dass der Pulsdruck, worunter er die Differenz zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck versteht, bei Berücksichtigung ganz bestimmter Momente als annäherndes Maass für die Grösse des Schlagvolumens dienen könne.

Der Vergleich des Pulsdruckes mit dem Maximaldruck erlaubt uns ferner nach der Ansicht Strasburger's in einer Reihe von Fällen einen Einblick in das Verhältniss der Herzarbeit zu dem Widerstand in den Gefässen. Es ist allerdings letzthin, besonders auf Grund der Arbeiten von H. v. Recklinghausen, eingewendet worden, dass derartige Schlüsse unzulässig seien, weil wir die Weitbarkeit des arteriellen Systems, insbesondere der peripheren Gefässe, nicht in Rechnung setzen könnten. Demgegenüber aber muss betont werden, dass es in der Praxis eine ganze Reihe von Fällen giebt, in denen wir mit jenen Methoden wesentlich detaillirtere Schlüsse auf das Verhalten des Kreislaufs ziehen können, als dies früher möglich war. Insbesondere sind die Resultate dann sicher brauchbar, wenn die erhaltenen Werthe sich in entgegengesetzter Richtung ändern, als dies durch einen Fehler, der durch die wechselnde Capacität des Gefässsystems bedingt wäre, hervorgebracht würde.

So sollte man z. B. erwarten, dass im heissen Bade, in Folge der starken Gefässerweiterung und der damit verbundenen Vergrösserung der Capacität des Arterienreservoirs, der Pulsdruck kleiner werden müsste.



Man könnte aus einer solchen Abnahme des Pulsdrucks nicht schliessen, dass das Schlagvolumen abgenommen habe. Wenn aber in Wirklichkeit, wie dies aus den Untersuchungen von J. Strasburger[1]) hervorgeht, die Pulsamplitude im heissen Bad grösser wird, sich also umgekehrt verhält, als es von der Beeinflussung seitens des Gefässsystems zu erwarten wäre, so unterliegt es wohl keinem Zweifel, dass damit eine Vergrösserung des Schlagvolumens erwiesen ist. Derartige Beispiele liessen sich noch mehr anführen; es muss eben jeder Fall für sich durchdacht werden. Und wenn auch nicht wenige Fälle übrig bleiben, in denen ein Non liquet ausgesprochen werden muss, so berechtigt das noch nicht, diese Betrachtungen für überflüssig zu erklären, so lange nicht etwas Besseres an ihre Stelle gesetzt ist.

Wenn also die Bedeutung, die dem diastolischen Druckwerth zukommt, zur Zeit noch lange nicht in jeder Hinsicht klargestellt ist, so beweisen doch weiterhin die Versuche von Masing[2]), Strasburger[3]) und Stursberg[4]) über das Verhalten der Blutdruckwerthe nach Körperarbeit, wie unvollkommen uns der systolische Druckwerth allein über den Zustand des Herzens unterrichtet.

Die zahlreichen Methoden und Apparate, die zur Messung des diastolischen Blutdrucks bisher construirt wurden, gründen sich im Grossen und Ganzen auf zwei Principien. Das eine Princip, von Janeway[5]), Masing[6]), Strasburger[7]) und Sahli[8]) entdeckt, findet den diastolischen Druckwerth dann, wenn bei langsam steigendem Druck in der comprimirenden Manschette der Puls peripher von der Manschette eben kleiner wird. Das andere Princip misst den diastolischen Druck dann, wenn bei langsam sinkendem Druck in der Manschette die Druckschwankungen in dieser deutlich kleiner werden. Das letztere Princip der Blutdruckmessung haben besonders Erlanger[9]) und Heinrich von Recklinghausen[10]) bearbeitet und durch verhältnissmässig einfach zu handhabende Apparate der Praxis zugänglich gemacht.

Dem letzteren Princip dürfte wohl auch die jüngste Methode zuzuordnen sein, welche neuerdings Korotkow[11]) entdeckte und später auch von Fellner[12]) beschrieben wurde, die den palpirenden Finger und die

1) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 82. S. 459.

2) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 74. S. 253.

3) Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 54. S. 390. Tabelle 2.

4) Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 90. S. 548.

5) New York Univ. Bullet. of the Med. Sciences. 1901. Vol. 1. p. 105. Citirt nach H. v. Recklinghausen.

6) l. c.

7) l. c. p. 373. Ausserdem Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 82. S. 459.

8) Deutsch. Arch. f. klin. Med. Bd. 81. S. 493.

9) The Johns Hopkins Hospital Reports. Vol. XII. 1904. Ausserdem Americ. Journ. of Physiol. Vol. X. 1904, und Proceed. of Americ. Physiol. Soc. p. XIV. Citirt nach H. v. Recklinghausen.

10) Arch. f. experim. Pathologie u. Pharmakologie. Bd. 55. S. 375.

11) Berichte d. kaiserl. militärärztlichen Akademie Petersburg. 1905. Bd. 12. No. 4. S. 395, und 1906. Bd. 12. No. 2. S. 284. Citirt nach W. Ettinger.

12) Verhandlungen des Congresses f. inn. Med. 1907. S. 404.



Beobachtung der Ausschläge des Tonometerzeigers durch die Auscultation des Arterienrohres ersetzten. Da über die Brauchbarkeit dieser auscultatorischen Methode bis jetzt noch wenige Untersuchungen vorgenommen sind, so unterzog ich mich in der vorliegenden Arbeit der Aufgabe, die durch Auscultation gefundenen Werthe mit den Blutdruckwerthen zu vergleichen, welche mit bestimmten anderen Methoden ermittelt werden.

Ein Vergleich der auscultatorischen Methode mit der oscillatorischen von Recklinghausen liegt bereits in der Arbeit von J. Fischer [1]) vor. Diese Arbeit erschien, als ich schon den grössten Theil meiner Untersuchungen beendet hatte. Ich kann gleich erwähnen, dass ich im Wesentlichen in ihren Resultaten eine Bestätigung meiner Messungen gefunden habe. Fischer verwendet aber nur die oscillatorische Methode zum Vergleich, und es fragt sich, ob es ausreichend ist, die oscillatorische Methode als absoluten Maassstab für die Brauchbarkeit einer neuen Methode zu verwenden, welche zudem wahrscheinlich auf demselben Princip beruht, wie die oscillatorische. Aus diesem Grunde wurde in den vorliegenden Untersuchungen ausser der oscillatorischen Methode auch eine Methode jenes an erster Stelle genannten Principes zum Vergleich herangezogen. Und zwar wählte ich hierzu vorwiegend die palpatorische Methode von Strasburger, die wegen ihrer grossen Einfachheit wohl die gebräuchlichste Methode ihrer Gruppe ist. Ich habe ausserdem, um dem Vorwurf zu entgehen, dass meinen Palpationsbefunden nicht die genügende Sicherheit zuerkannt werden könne, eine Anzahl Messungen unter Anwendung des Sphygmographen ausgeführt. Da es ferner noch immer nicht klar entschieden werden kann, ob die Methode, die das Kleinerwerden des Pulses an der Peripherie berücksichtigt, oder die Betrachtung der Oscillationen in der Manschette den richtigeren Werth für den diastolischen Druck liefert, so dachte ich daran, ob es vielleicht möglich wäre, in der auscultatorischen Methode einen Anhaltspunkt für die Beurtheilung jener beiden Methoden zu finden.

Bevor wir die bei der vorliegenden Untersuchung erhaltenen Werthe betrachten, sei kurz die Art und Weise geschildert, wie bei der Untersuchung verfahren wurde. Der zur Messung dienende Apparat bestand aus dem Tonometer, der breiten Manschette und der Luftpumpe von Recklinghausen [2]) und aus dem Phonendoskop von Bazzi und Bianchi. In 8 Fällen wurde die graphische Methode von Sahli [3]) hinzugezogen, die ja das, was man mit dem Finger fühlt, objectiv vor Augen führt. Hierbei wurde der Jaquet'sche Sphygmocardiograph angewandt und ein die Druckwerthe selbstthätig registrirendes Manometer, welches Herr Dr. Stursberg construirt hat, und für dessen bereitwillige Ueberlassung ich ihm bestens danke.

Unterhalb der um den rechten Oberarm liegenden Manschette wurde das Phonendoskop, nachdem das an der Platte befindliche Stäbchen abgeschraubt war, mit der

1) Deutsche med. Wochenschr. 34. Jahrg. S. 1141.
2) l. c. p. 412.
3) Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 81. S. 493.



ganzen Platte dort aufgelegt, wo die A. cubitalis aus dem Sulcus bicipitalis medialis in die Ellenbeuge tritt. Es ist gewiss empfehlenswerth, sich anstatt des Stethoskops nach dem Vorgang Krylow's eines Phonendoskops zu bedienen. Man müsste so wie er ein flexibles Stethoskop benutzen, weil man andernfalls sehr schlecht an den Sulcus bicip. medial. herankommt und auch kaum zu gleicher Zeit das Manometer ablesen kann. Das Phonendoskop bringt weiterhin das auscultatorische Phänomen viel prägnanter zum Ausdruck. Ausserdem ist mit dem Gebrauch des Stethoskops leicht eine ungleichmässige und zu starke Compression der auscultierten Arterie verknüpft. Bei der grossen flach aufliegenden Platte des Phonendoskops ist eine Compression der Arterie überhaupt ausgeschlossen. Nebengeräusche sind bei dem Phonendoskop ohne weiteres von dem eigentlichen Klangphänomen zu unterscheiden und sind bei weitem nicht so störend wie bei dem Stethoskop. Zur möglichsten Vermeidung derselben empfiehlt es sich, an dem Phonendoskop, um es nicht festhalten zu müssen, zwei Gewichte anzubinden, die zu beiden Seiten des in seinen vorderen zwei Dritteln auf der Tischkante liegenden, supinirten Unterarmes herabhängen. Auf der medialen Seite, auf der das Phonendoskop schief aufliegt, genügt ein Gewicht von ca. 350 g, auf der lateralen Seite ein solches von 500 g. Durch den so ausgeübten gleichmässigen Druck werden unerwünschte Stenosengeräusche, die bei dem Stethoskop so leicht auftreten, vermieden und der Arterienton wird noch weiter verstärkt, ohne dass deshalb eine falsche Beurtheilung des wahren Phänomens zu befürchten wäre. Denn, wie später gezeigt werden wird, handelt es sich hier in erster Line nicht um die Qualität des Tones, auch nicht um seine absolute Intensität, sondern um die Beobachtung seines An- und Abschwellens. Je deutlicher aber das Klangphänomen ist, desto besser lassen sich seine Veränderungen erkennen. — In den wenigen Fällen, in denen die Pulsation der Cubitalarterie schwer zu fühlen und das auscultatorische Phänomen schlecht zu hören ist, ist es bisweilen zweckmässig, auf das Phonendoskop das Stäbchen aufzuschrauben und dieses auf die Auscultationsstelle aufzusetzen.

Während bei der graphischen Registrirung das Sturshberg'sche Manometer zur Verwendung kam, wurde bei der übrigen Untersuchung das Recklinghausen'sche Tonometer als druckmessendes Instrument angewandt. Zur Ausübung der Compression diente bei der ganzen Untersuchung die Luftpumpe und die 13 cm breite Manschette von Recklinghausen, die fest angelegt wurde.

Bei der palpatorischen Messung wurde für den systolischen Druck wie üblich verfahren: Der Luftdruck in der Manschette wurde so lange gesteigert, bis der periphere Puls in der Radialis für den palpirenden Finger sicher verschwunden war. Während nun der Druck in der Manschette langsam sank, wurde derjenige Druckwerth notirt, bei dem der Radialispuls eben wieder zu fühlen war. Um den diastolischen Druck palpatorisch zu ermitteln, verfuhr ich so, wie Strasburger[1]) es angiebt: Zunächst wurde durch ziemlich rasches Steigern des Compressionsdruckes vom Nullpunkt aus ungefähr die Zone bestimmt, innerhalb deren der Radialpuls deutlich abnahm. Durch wiederholte langsame Drucksteigerung innerhalb dieser Zone wurde der Moment der Abnahme des Pulses noch genauer gefunden. Hierbei bot in den meisten Fällen das eigenthümliche Klopfen der Arterie unter dem palpirenden Finger einen sicheren Anhaltspunkt. War das Klopfen längere Zeit hindurch zu fühlen, so gab der oberste Punkt desselben den Anhalt für die Bestimmung des diastolischen Druckes. Während bei Personen, deren Radialis gut gefüllt ist, der diastolische Werth durchgängig verhältnissmässig leicht zu palpiren ist, bereiten Fälle mit weniger gut gefüllter Arterie häufig Schwierigkeiten. In diesen Fällen räth Strasburger,

1) Zeitschrift für klin. Medicin Bd. 54. S. 385. Ausserdem Deutsches Archiv für klin. Medicin. Bd. 82. S. 467.



den Druck in der Manschette für kurze Zeit über den systolischen Druck hinaus zu steigern, sodass jeder Blutzufluss zum Arm aufhört, und darnach die Messung von neuem zu beginnen. Nach meiner Erfahrung erleichtert dieses Vorgehen in vielen Fällen die Messung ausserordentlich.

Als Controle der palpatorischen Messung des diastolischen Druckes wurde, wie gesagt, in 8 Fällen die graphische Methode benutzt. Diese ist in ihrer Anwendung zwar sicherlich schwerer als die palpatorische. Aber wenn sie gelingt, steht sie hinsichtlich der Objectivität ihrer Resultate wohl allen übrigen Methoden voran. Die Art ihrer Anwendung hat Stursberg[1]) in seiner Arbeit „Ueber das Verhalten des systolischen und diastolischen Blutdrucks nach Körperarbeit etc." zusammengefasst. Das dort beschriebene Vorgehen hat Stursberg inzwischen, wie erwähnt, duch die Construction eines selbstthätig registrirenden (noch nicht veröffentlichten) Manometers in vortheilhafter Weise vereinfacht. Das Stursberg'sche Manometer hat vor dem von A. Bingel[2]) construirten den Vorzug, dass es nicht wie dieses nur von 10 zu 10 mg Hg markirt, sondern je 5 mm. Für die genaue Auswerthung der Curven ist dies von nicht zu unterschätzender Bedeutung. — Der Sphygmokardiograph wurde fest angeschnallt, und gemäss den Vorschriften von Sahli wurden unter das obere Ende der Schiene beiderseits zwei Flaschenkorkhälften gelegt, um jeden Druck auf die Gefässe zu vermeiden. Nur bei sorgfältiger Anwendung dieser Regeln gelang es mir, einwandfreie Curven zu erhalten; nur so kann die störende venöse Stauung einigermaassen vermieden werden. Tritt diese aber trotzdem auf, so zeigt die Curve oft ein deutliches Ansteigen über das ursprüngliche Niveau. Dieses Ansteigen beginnt meist schon bei geringer Compression und ist vielfach verbunden mit einem frühzeitigen Kleinerwerden der Pulswelle. Die dann erhaltenen Werthe, nicht nur für den diastolischen, sondern auch für den systolischen Druck, liegen beide unterhalb der Werthe, welche mit den andern Methoden gefunden werden und eine solche, gewissermaassen nach unten verschobene Curve ist natürlich unbrauchbar. Ausser dem Ansteigen der Pulscurve diente mir vor allem das Verhalten des systolischen Druckwerthes als Kriterium für die Brauchbarkeit einer Curve; lag der graphische Werth tiefer als der nachher gefundene palpatorische, so verwarf ich die Curve als Stauungscurve. Denn es liegt in der grösseren Feinheit der graphischen Methode begründet und ist durch die Erfahrung bestätigt, dass einwandfreie Curven für den systolischen Druck eher einen höheren, nie aber einen tieferen Werth ergeben als die Palpation. Die venöse Stauung muss besonders unter solchen Verhältnissen auftreten, die eine Ansammlung des Blutes im Vorderarm begünstigen, d. h., sie entsteht in erster Linie bei Individuen mit weiten Armvenen und gut gefüllter Arterie und ferner dann, wenn der Arm schon vorher wiederholt comprimirt war. Im letzteren Fall füllen sich die arteriellen Gefässe stärker mit Blut. Diese Erscheinung hängt nach Bier damit zusammen, dass ein Gewebe, dessen Blutzufuhr eine Zeit lang abgeschnitten war, bei Wiederherstellung des Kreislaufs das arterielle Blut kräftig anzieht. Da, wie oben gesagt, diese Erscheinung dazu benutzt werden kann, um bei Individuen mit schlecht gefüllter Radialis die Palpation zu erleichtern, dürften dieselben Verhältnisse, die die Ausführung der palpatorischen Methode erleichtern, diegraphische Methode erschweren. Da die eine Methode oft schwer auszuführen ist, wo die andere leicht ist, ergänzen sich die beiden Methoden in gewissem Sinne. Wenn ich von den zahlreichen misslungenen Curven im Anfang ganz absehe, so muss ich doch immerhin betonen, dass auch später nicht selten die graphische Registrirung wegen der auftretenden Stauung unausführbar war. Da, wie gesagt, die Erfahrung lehrt, dass die Stauung umso eher auftritt je mehr schon vorher untersucht ist,

1) Deutsches Archiv für klin. Medizin. Bd. 90. S. 548.
2) Münchener medicin. Wochenschrift. 1906. S. 1246.



machte ich es mir zur Regel, die graphische Methode stets im Anfang der Untersuchung vorzunehmen, wo der Blutgehalt des Armes noch nicht durch zahlreiche Compressionen des Oberarmes vermehrt war. An den aufgezeichneten Curven wurde die Stelle, an der die Pulswelle an Höhe abnahm, genauer durch Ausmessen mit dem Cirkel bestimmt. Der an dieser Stelle registrirte Druckwerth war der diastolische Druck.

Die oscillatorische Messung wurde nach den Vorschriften Recklinghausen's[1]) gehandhabt. Der systolische Druck kann nach Recklinghausen auf oscillatorischem Wege in der Weise bestimmt werden, dass man bei sinkendem Compressionsdruck beobachtet, wo an der oberen Grenze der maximalen Schwankungen des Tonometerzeigers die kleinen Ausschläge in die grossen übergehen. Dies ist in einer Reihe von Fällen ausserordentlich deutlich zu sehen. Aber in der Mehrzahl der Fälle ist diese Beobachtung, wie auch von Recklinghausen sagt, nicht so einfach. Da ausserdem der systolische Druck palpatorisch und auscultatorisch mit ziemlich leichter Mühe zu bestimmen ist, dürfte die oscillatorische Messung des systolischen Druckes keinen praktischen Werth haben. — Während der systolische Druck die obere Grenze der grossen Oscillationen bildet, liegt der diastolische Werth nach v. Recklinghausen an der unteren Grenze derselben. Die Stelle, wo die grossen Oscillationen in kleinere übergehen, ist fast immer deutlich zu erkennen. Auch hier wurde, wie bei der palpatorischen Messung, der gesuchte Punkt allmählich immer genauer bestimmt, und zwar bei Nachlassen des Druckes.

Es sei hier an einige bekannte Erscheinungen erinnert, die, unbeachtet, bei jeder Blutdruckmessung zu falschen Resultaten führen können. — Ich meine den blutdrucksteigernden Einfluss der Muskelarbeit, die der zu Untersuchende verrichtet, bis er sich an den Untersuchungstisch gesetzt hat, und sodann die ebenfalls mit Blutdruckerhöhung verknüpfte psychische Erregung, mit welcher der zu Untersuchende der Messung entgegensieht. Der Einfluss dieser beiden Momente pflegt bald früher bald später abgeklungen zu sein. Doch ist hierauf besonders bei der graphischen Messung zu achten, die aus dem erwähnten Grunde stets zu Anfang vorgenommen werden musste. Soll die graphische Registrirung unterbleiben, so kann man ja sofort mit der Untersuchung beginnen und sich zunächst über die ungefähre Lage der Druckwerthe orientiren. Indem man dann die Werthe durch wiederholte Messungen immer genauer zu bestimmen sucht, ist die anfängliche Drucksteigerung bald abgeklungen, und man findet schliesslich constant denselben Werth, der als der richtige angesehen werden darf.

Es erübrigt nun noch die Methodik der auskultatorischen Blutdruckmessung zu erörtern. Diese Methode wurde zuerst von Korotkow Ende des Jahres 1905 auf einer wissenschaftlichen Versammlung der militärärztlichen Academie zu Petersburg demonstrirt. Da mir der Bericht hierüber nicht zur Verfügung stand, referire ich nach der Arbeit von Ettinger[2]), in der dieser die Ansichten Korotkow's und Krylow's über die neue Methode einer Kritik unterzieht und die Ergebnisse eigener Untersuchungen mittheilt. Korotkow legte um die Mitte des Oberarmes die Riva-Rocci'sche Manschette, steigerte in ihr den Luftdruck zunächst über den systolischen Druckwerth und liess ihn dann allmählich sinken. Hierbei auscultirte er peripher von der Manschette die Brachialarterie mittelst eines Stethoskops und unterschied an dem Klanphänomen, welches er hierbei wahrnahm, 3 Phasen: Zuerst, als der Druck bis zu einer gewissen Höhe gesunken war, hörte er kurze Töne. Den bei dem Auftreten dieser Töne beobachteten Manometerstand betrachtete er als den systolischen Druckwerth. Beim weiteren Nachlassen des Druckes traten als 2. Phase sogenannte

---

1) Archiv für experim. Pathologie u. Pharmakologie Bd. 55. S. 434.

2) Wiener klin. Wochenschrift. 20. Jahrgang No. 33.

„systolische Druckgeräusche“ auf. Auf diese folgte schliesslich eine Phase zweiter Töne, die den Schluss bildete; den beim Aufhören des Phänomens beobachteten Manometerstand dachte sich Korotkow als diastolischen Druckwerth. Das erste Auftreten des Phänomens beweist nach Korotkow, dass ein Theil der Pulswelle wieder unter der Manschette durchdringt, dass also der Blutdruck eben den Druck in der Manschette zu überwinden vermag. Gerade bei dem Beginn der 1. Phase ist also der Druck in der Manschette gleich dem systolischen Blutdruck. Korotkow fand das auscultatorische Maximum um durchschnittlich 10—12 mg Hg höher als das palpatorische. Dass die Töne lokal in der Arterie, an der Stelle der Compression, entstehen, bedarf wohl keiner weiteren Erörterung. Wenn sie, wie Bozowsky meinte, vom Herzen aus fortgeleitet wären, so müssten sie, sagt Krylow, am deutlichsten zu hören sein, wenn der Zufluss des Blutes vollständig frei ist, d. h. ohne Compression; das ist aber keineswegs der Fall. — Schwieriger als die Frage des systolischen Druckes dürfte bei der auscultatorischen, wie bei allen anderen Methoden, die Frage des diastolischen Druckes liegen. Das Verschwinden aller auscultatorischen Erscheinungen entspricht nach Korotkow dem Momente, in welchem das Blut wieder frei durch die Brachialarterie fliesst, es „bestimmt folglich den sog. minimalen oder diastolischen Blutdruck“. Die letztere Annahme findet sich auch in allen übrigen Arbeiten über die auscultatorische Blutdruckmessung. Nur Strasburger[1]) bemerkt, in einer Abhandlung über die Messung des diastolischen Blutdrucks beim Menschen, dass die untere Grenze des Tonmaximums mit dem palpatorisch gefundenen diastolischen Druck übereinstimme, das Aufhören des Tones dagegen mit dem oscillatorisch gefundenen Werth. Die Annahme, dass gerade das Verschwinden des Tones dem diastolischen Druck gleichkomme, scheint bis jetzt einer genügenden Begründung zu entbehren. Bevor wir jedoch hierauf näher eingehen, seien noch die Ansichten von Krylow, W. Ettinger, B. Fellner und J. Fischer über das auscultatorische Verfahren in der Hauptsache wiedergegeben.

Krylow unterscheidet zwischen typischen und atypischen Fällen. Er auscultirte mit einem Phonendoskop und erkannte in typischen Fällen dieselben 3 Phasen wie Korotkow. In den sog. atypischen Fällen beobachtet Krylow folgende Möglichkeiten: 1. Die Geräusche der 2. Phase fehlen und man hört nur Arterientöne. 2. Die 3. Phase, d. h. die Phase der zweiten Töne fehlt, und die 2. Phase der Geräusche bildet den Schluss. 3. Man hört nur Geräusche; bei Arrhythmie findet man die Geräusche von Tönen unterbrochen. 4. Bei Aorteninsufficienz hört bisweilen die 3. Phase nicht auf, d. h. man hört auch ohne Compression Arterientöne.

Im Gegensatz zu Korotkow und Krylow unterscheidet W. Ettinger[2]) vier Phasen. Er bediente sich bei der Auscultation eines flexiblen Stethoskops mit Celluloidplatte. In den beiden ersten Phasen stimmt er mit Korotkow und Krylow überein. Nämlich die erste Phase umfasst die ersten Töne, die zweite ist gegeben durch das hinzukommende Geräusch. Als 3. Phase fasst er die Töne zusammen, die nach dem Verschwinden des Geräusches auftreten, und die „in der Regel laut, klingend, jedenfalls lauter als während der ersten Phase“ sind. „Später wird dieser Ton, welcher zuweilen geradezu metallisch klingt, immer dumpfer“. Diese letzten dumpfen Töne bilden bei Ettinger die 4. Phase. Alle die genannten Phasen hat Ettinger unter 235 Untersuchungen 200 mal wiedergefunden. In den übrigen 35 Fällen fehlte meistens die 2. und 3. Phase oder eine von diesen beiden. Er sagt, dass es sich in fast allen diesen Fällen um eine nachweisbere Erkrankung des Herzens gehandelt habe. In 5 Fällen von Aorteninsufficienz war der Arterienton dauernd, d. h. auch ohne Compression zu hören. Wie bei Korotkow und Krylow, so be-

1) Deutsche medicin. Wochenschrift. 1908. S. 102.

2) Wiener klin. Wochenschrift. 20. Jahrgang, No. 33. S. 6 d. Separatabdrucks.

zeichnen auch bei **Ettinger** die Grenzen des auscultatorischen Phänomens den systolischen und diastolischen Druck. Unter 232 Untersuchungen fand Ettinger den Maximaldruck auscultatorisch 207 mal um durchschnittlich 16 mm Hg höher als palpatorisch. Das auscultatorische Minimum, d. h. das Verschwinden des Arterientones, lag in 130 Fällen niedriger als das palpatorische Minimum; 18 mal war es gleich dem palpatorischen Minimum und 71 mal höher als dasselbe. Indem Ettinger die auscultatorische Methode mit der palpatorischen vergleicht, findet er, dass das palpatorische Minimum in 188 Fällen annähernd mit dem Verschwinden des Tones zusammenfiel, in 39 Fällen dagegen ungefähr der vorletzten Phase entsprach. Weiterhin hebt Ettinger hervor, dass bei Pulsus celer die auscultatorischen Erscheinungen am deutlichsten seien. Andererseits behauptet er aber, dass Fälle von weit vorgeschrittener Aorteninsufficienz sich am wenigsten für die auscultatorische Blutdruckmessung eigneten.

Die auscultatorische Methode blieb seit ihrer Entdeckung durch Korotkow längere Zeit unbekannt, bis sie im Jahre 1907 ihren zweiten Entdecker in B. Fellner[1]) fand. Auch Fellner constatirte, dass das auscultatorische Phänomen am besten zu hören ist, wenn man den Druck in der Manschette von einem Ueberdruck aus allmählich sinken lässt. Er benutzte die Riva-Rocci'sche Manschette und ein gewöhnliches Stethoskop. Bei einem Vergleich der neuen Methode mit anderen Methoden der Blutdruckmessung fand er, dass die Grenzen, innerhalb deren das auscultatorische Phänomen auftritt, ziemlich genau mit den Werthen übereinstimmen, die oscillatorisch nach Recklinghausen für den systolischen und diastolischen Blutdruck gefunden werden. Was die palpatorische Methode betrifft, so liegt nach Fellner's Ansicht das Maximum auscultatorisch um durchschnittlich 5—10 mm Hg höher als palpatorisch. Das Minimum auscultatorisch war entweder gleich dem palpatorischen oder wich um 5—10 mm Hg nach unten oder oben ab. Einzelne Phasen unterscheidet Fellner nicht bei der auscultatorischen Beobachtung. Da auch er der Ansicht ist, dass der diastolische Druck dem Aufhören des Arterientones gleich sei, sieht auch er in den Fällen von selbständigem Tönen der Arterie ungeeignete Untersuchungsobjecte.

In der vor kurzem erschienenen vorläufigen Mittheilung von J. Fischer[2]) handelt es sich u. a. um einen Vergleich der auscultatorischen mit der oscillatorischen Methode. Fischer findet in 150 Fällen eine weitgehende Uebereinstimmung der auscultatorischen und oscillatorischen Methode. Im Falle einer Differenz soll das auscultatorisch gefundene Maximum stets tiefer liegen als das oscillatorisch festgestellte, und das auscultatorische Minimum soll dann etwas höher liegen als das oscillatorische. Fischer unterscheidet dieselben Phasen des Klangphänomens wie Ettinger.

Alle die genannten Autoren verlegen den diastolischen Blutdruck einfach an das Ende der auscultatorischen Erscheinungen, ohne dem so regelmässigen An- und Abschwellen des Arterientones besondere Beachtung zu schenken. Nur Strasburger macht darauf aufmerksam, dass die untere Grenze des Ton-Maximums mit dem palpatorisch gefundenen Minimum übereinzustimmen scheine. In den 40 Messungen, die ich vornahm, und die in den Tabellen niedergelegt sind, bestätigte sich dies.

Ich möchte das auscultatorische Phänomen etwa folgendermaassen beschreiben: Indem ich den Luftdruck in der Armmanschette von einem Ueberdruck langsam sinken lasse, treten Töne auf, die zuerst sehr leise

1) Verhandlungen des Congresses für innere Medicin. 1907. S, 404.
2) Deutsche medicin. Wochenschrift. 34. Jahrgang, S. 1141.



sind und allmählich immer lauter werden. Bisweilen geht diesen Tönen als allererstes Zeichen ein vereinzeltes ziemlich lautes Geräusch voraus. Während die Töne an Intensität zunehmen, wird in einem Theil der Fälle neben ihnen früher oder später ein Geräusch hörbar, das ebenfalls an Intensität zunimmt und von verschiedener Dauer ist. Irgend eine Regelmässigkeit kann ich in dem Auftreten und der Beschaffenheit dieses Geräusches nicht finden. Während das Geräusch schnell verschwindet, werden die Töne immer lauter, in manchen Fällen tympanitisch und nehmen einen mehr oder weniger „klingenden“ Charakter an. Nachdem sie kurze Zeit dieselbe Intensität behalten haben, nehmen sie meistens plötzlich an Stärke ab und werden schnell leise, klanglos und dumpf, um früher oder später zu verschwinden. Diese Stelle des plötzlichen Umschlages ist oft sehr deutlich und fällt meistens mit der unteren Grenze des Ton-Maximums zusammen. Nur in Fällen hohen Pulsdrucks, also besonders bei Aorteninsufficienz, erfolgt die Abnahme der Töne nicht so plötzlich. Aber da in solchen Fällen der Ton sehr laut ist, ist auch hier die untere Grenze des Ton-Maximums stets leicht zu finden.

Wenn ich die auscultatorischen Erscheinungen in Phasen einzutheilen hätte, würde ich 3 Phasen unterscheiden: Eine 1. Phase, die von dem ersten Auftreten des Klangphänomenes bis zum Auftreten der lauten, tympanitischen Töne reicht; an den Anfang oder das Ende dieser Phase fällt das Geräusch, wenn ein solches überhaupt vorhanden ist. Der Bereich des Ton-Maximums wäre die 2. Phase, in welcher der Arterienton laut ist und seine Intensität wenig ändert; am Ende dieser Phase erreicht er aber doch seine grösste Stärke. Die 3. Phase endlich wäre die Zone, in der der Arterienton schnell abnimmt. Die Grenze zwischen 1. und 2. Phase ist natürlich nicht genauer festzulegen, zumal das Geräusch seinen Platz wechselt. Ferner ist in den Fällen von selbständigem Tönen der Cubitalis die untere Grenze der 3. Phase nicht sicher zu bestimmen. Im Uebrigen fand ich aber die 3 Phasen in meinen sämmtlichen Untersuchungen wieder.

Je höher der Pulsdruck war, desto deutlicher trat der Arterienton hervor. Aus diesem Grunde sind die Fälle mit hohem Pulsdruck, besonders also Aorteninsufficienzen, für die Beobachtung am dankbarsten. In diesen Fällen werden die auscultatorischen Erscheinungen nicht nur sehr laut gehört, sondern sie dehnen sich auch innerhalb sehr weiter Druckgrenzen aus, so dass hier alle Einzelheiten am besten zu studiren sind. Dieser Deutlichkeit und Verlängerung der gesammten Erscheinungen ist es wohl auch zuzuschreiben, dass man bei Aorteninsufficienzen an der unteren Grenze des Ton-Maximums nicht sofort eine rasche Abnahme der Ton-Intensität, sondern zuerst eine langsamere wahrnimmt.

Wenn ich nunmehr die Druckwerthe, die ich in 40 Untersuchungen für die untere Grenze des Ton-Maximums und das Verschwinden des Tones fand, mit den Werthen vergleiche, welche in eben diesen Fällen die palpatorische und oscillatorische Methode ergab, zeigt sich etwa Folgendes:

1. Verhalten der unteren Grenze des Ton-Maximums zum oscillatorischen Werth des diastolischen Druckes: Die untere Grenze



Sämmtliche Blutdruckzahlen mit Ausnahme der eingeklammerten bedeuten cm Wasser.

No.	Name, Stand	Alter	Diagnose	Pulsfrequenz	Systolisch-palpatorisch	Diastolisch-palpatorisch	Diastolisch-oscillatorisch	Untere Grenze des Ton-Maximums	Verschwinden des Tones	Bemerkungen
1	B., Anstreicher	43	Chronische Bleivergiftung	56	170	125	110	130	110	Diastol.-palpator. unsicher
2	B., Hausbursche	21	Mitralinsufficienz	56	145	85	75	90	70	Untere Grenze des Ton-Maximums unsicher
3	N., Metzgergeselle	29	Palpitatio cordis, Neurasthenie	84	145	110	95	120	95	—
4	R., Strassenbahnführer	35	Abgelaufene Appendicitis	64	170	130	120	130	120	Diastol.-palpator. undeutlich
5	Sp., Weber	35	Neurasthenie	80	145	110	95	100	90	—
6	L., Weber	40	Neurasthenie, accidentelles systolisches Geräusch an der Spitze	62	190	120	110	115	100	—
7	B., Heizer	55	Tabes dorsalis	48	210	125	115	120	110	—
8	B., Schlosser	59	Arteriosklerose, interstitielle Nephritis, Neurasthenie	82	175	120	110	118	108	Wechselnde Werthe für den Ton
9	Sch., Heizer	32	Tracheitis	80	155	115	100	120	110	—
10	R., Ackerer	41	Hysterie, interstitielle Nepritis	78	170	130	105	125	115	Sehr wechselnde Werthe
11	K., Friseur	43	Pneumonie, in der Lösung begriffen	104	140	100	85	95	85	—
12	F., Landwirth	60	Dolores in abdomine	60	140	100	85	95	85	—
13	B., Dreher	56	Debilitas universalis	64	140	95	87	95	87	Wechselnde Werthe
14	B., Buchdrucker	53	Kyphoskoliose, Dyspnoe, Granularniere	88	175	130	110	125	110	—
15	Sch., Bahnassistent	63	Bronchitis	76	170	120	105	115	100	—
16	St., Gastwirth	33	Acute Nephritis	63	220	180	155	170	155	—
17	B., Musiker	50	Interstitielle Nephritis	88	200	140	110	135	120	—
18	Z. M., Fabrikarbeiter	18	Friedreich'sche Ataxie	80	155	120	90	125	90	—
19	Ph., Ackerer	65	Serratuslähmung, Nephrit. chronica, Arteriosklerose	76	240	130	90	130	105	Graphische Methode wegen Stauung unausführbar
20	T., Bergmann	31	Sarkom der Scapula mit Lähmung des linken Armes	76	130	110	85	105	85	—
21	Kn., Fabrikarbeiter	56	Chronische Nephritis, Mitralinsufficienz, Trauma	84	240	165	140	155	140	—
22	Br., Tagelöhner	38	Mitralinsufficienz u. Aorteninsufficienz	68	150	110	85	110	85	Graphische Methode wegen Stauung unmöglich
23	B., Schleifer	40	Ischias leichten Grades	80	170	130	115	125	115	—
24	H., Uhrmacher	57	Arteriosklerose, Granularniere	84	185	125	90	110	60	85: Ton sehr leise
25	H., Rentner	65	Arteriosklerose, Apoplexie	80	205	150	115	140	120	—
26	B., Bureauschreiber	44	Arteriosklerose, Neurasthenie	60	180	135	115	130	108	—

No.	Name, Stand	Alter	Diagnose	Pulsfrequenz	Systolisch-palpatorisch	Diastolisch-palpatorisch	Diastolisch-oscillatorisch	Untere Grenze des Ton-Maximums	Verschwinden des Tones	Diastolisch-graphisch	Bemerkungen
27	K., Anstreicher	46	Nihil	64	145	110	90	102	90		—
28	J., Bergmann	18	Epilepsie	78	140	105	90	100	40		70—40: Ton sehr leise
29	Frau B.	60	Apoplexie, Arteriosklerose	82	230	140	120	130	105		120: Rasche Abnahme des Tones
30	H., Ackerer	46	Aorteninsufficienz	90	180	75	55	75	25		55: Rasche Abnahme des Tones
31	H., Schreiner	44	Aorteninsufficienz	72	150	70	55	65	35		50: Rasche Abnahme des Tones
32	F., Stahlschleifer	27	Aorteninsufficienz, Phthisis pulm.	80	180	105	75	100	—		75: Rasche Abnahme des Tones
33	S., Maurer	21	Aorteninsufficienz	82	170	75	50	65	—	77 (57 Hg)	40: Rasche Abnahme des Tones
34	T., Zimmermann	30	Neurasthenie	76	155	110	100	110	95	108 (80 Hg)	—
35	M., Invalide	35	Phthisis pulm.	80	145	100	80	95	70	95 (70 Hg)	—
36	N., Invalide	45	Chronische Nephritis	80	130	110	90	105	90	102 (75 Hg)	—
37	Z., Bergmann	21	Multiple Sklerose	80	150	100	85	105	85	95 (70 Hg)	—
38	M., Steingutarbeiter	29	Pulmonal-Stenose offener Ductus Botalli?	88	160	120	100	125	115	113 (84 Hg)	Ton undeutlich
39	Fr., Hausirer	64	Asthma bronchiale, Emphysem, chronische Bronchitis	64	185	125	100	115	105	121 (89 Hg)	Diastolisch-palpator. undeutlich
40	Gl., Gärtner	58	Trauma, Adipositas universalis	68	170	125	110	120	115	126 (93 Hg)	—

des Ton-Maximums lag in sämmtlichen Fällen höher als das Kleinerwerden der Oscillationen im Tonometer.

2. Verhalten der unteren Grenze des Ton-Maximums zum palpatorischen Werth des diastolischen Druckes: Die untere Grenze des Ton-Maximums lag in der Regel zwischen dem palpatorischen und dem oscillatorischen Werth und war dabei, mit Ausnahme von 4 Fällen, stets näher dem palpatorischen als dem oscillatorischen Werth. (In 3 von den genannten 4 Fällen lag sie gerade in der Mitte zwischen palpatorischem und oscillatorischem Minimum; nur in einem einzigen Fall fand ich sie näher dem oscillatorischen Werth des diastolischen Druckes.)

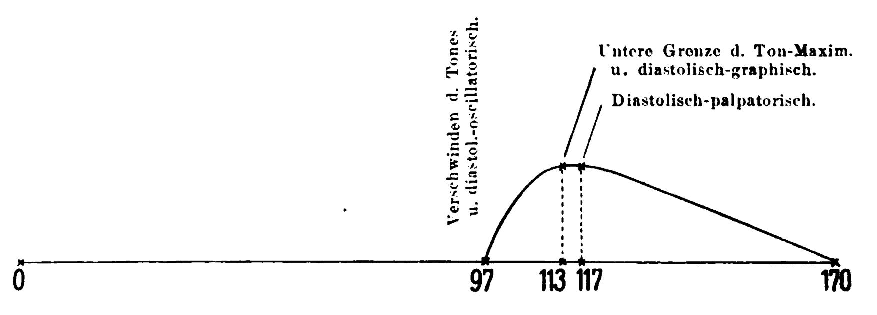
In 27 Fällen, d. h. ca. $^7/_{10}$ aller meiner Messungen, lag die untere Grenze des Ton-Maximums um durchschnittlich $6^1/_2$ cm Wasser tiefer als das palpatorische Minimum. In 6 Fällen fiel die

untere Grenze des Ton-Maximums mit dem palpatorisch gefundenen Werth zusammen, und in 7 Fällen lag sie (um durchschnittlich $5^1/_2$ cm Wasser) höher als das palpatorische Minimum.

3. Verhalten des Verschwindens des Arterientones zum palpatorischen Werth des diastolischen Druckes: Wenn schon das Maximum des Tones in den meisten Fällen tiefer liegt als der palpatorische Werth für den diastolischen Druck, so gilt dies erst recht für das Verschwinden des Tones; hier traf es für alle Fälle zu.
4. Verhalten des Verschwindens des Arterientones zum oscillatorischen Werth des diastolischen Druckes: Das Verschwinden des Tones lag, mit Ausnahme von 2 Fällen, stets dem oscillatorischen Werth näher als dem palpatorischen. (In diesen 2 Ausnahmefällen fand ich es näher dem palpatorischen Werth.) — In 16 Fällen, d. h. $^4/_{10}$ aller Fälle, fiel das Verschwinden des Tones mit dem oscillatorischen Werth des diastolischen Druckes zusammen. In ebenfalls 16 Fällen lag es tiefer als das oscillatorische Minimum und zwar — von 7 Fällen mit abnorm langem Tönen der Arterie abgesehen — um durchschnittlich 6 cm Wasser. In 8 Fällen endlich lag das Verschwinden des Tones um durchschnittlich $9^1/_2$ cm Wasser höher als das oscillatorische Minimum.
5. Verhalten des graphischen Werthes des diastolischen Druckes zum palpatorischem: Der graphische Werth des diastolischen Druckes lag in den 8 Fällen, in denen er gemessen wurde, um durchschnittlich $3^1/_2$ cm Wasser tiefer als der palpatorische Werth, aber stets dem palpatorischen Minimum näher als dem oscillatorischen. — Es sei daran erinnert, dass aus den früher angeführten Gründen, welche die Stauung im Arm betreffen, die palpatorische Messung erst nach der graphischen vorgenommen wurde. Es könnte daher der naheliegende Einwand gemacht werden, dass ich mich bei der palpatorischen Messung durch das bereits bekannte Resultat der graphischen Messung hätte beeinflussen lassen. Eine derartige Beeinflussung war jedoch ausgeschlossen, da der graphische Werth zunächst nur in mm Hg gegeben war, während der palpatorische am Recklinghausen'schen Tonometer in cm Wasser gemessen wurde, also nach einer anderen Scala, deren Verhältniss zu den Hg-Werthen mir nicht geläufig war. Ausserdem wurden die Curven erst hinterher genauer ausgemessen.
6. Verhalten des graphischen Werthes des diastolischen Druckes zur unteren Grenze des Ton-Maximums: Wenn der graphische Werth in 6 von den 8 Fällen unterhalb des palpatorischen Werthes lag, so musste er in Folge dessen auch näher als dieser an der unteren Grenze des Ton-Maximums liegen (vergl. Abs. 2): denn dieses Letztere lag ja meist tiefer als der palpatorische Werth. Und in der That schwankte der graphische Werth um die untere Grenze des Ton-Maximums und lag im Durchschnitt nur $^1/_2$ cm Wasser unterhalb derselben.

Ziehen wir das Mittel aus allen diesen Beobachtungen, so zeigt es sich, dass die untere Grenze des Ton-Maximums am genauesten mit dem graphischen Werth, am zweitbesten mit dem palpatorischen Werth des diastolischen Druckes übereinstimmt, dass dagegen das Verschwinden des Tones im Ganzen dem oscillatorischen Werth entspricht. Man darf also, wenn man die Differenzen auf die Schwierigkeiten der Messung und sonstige Fehlerquellen zurückführt, daraus wohl den Schluss ziehen, dass bei der auscultatorischen Methode die untere Grenze des Ton-Maximums demjenigen Werth entspricht, den die Palpation, resp. die graphische Messung für den diastolischen Druck ergiebt, das Verschwinden des Tones dagegen demjenigen, der durch die oscillatorische Methode als diastolischer Druck bezeichnet wird.

Das Gesagte dürfte in dem folgenden Schema noch übersichtlicher zum Ausdruck kommen. Die in dem Schema enthaltenen Zahlen (cm Wasser) bedeuten die Durchschnittszahlen für die betreffenden Werthe, wie sie sich aus den Tabellen ergeben. Das Schema entspricht also nicht den normalen Verhältnissen. Aber für das Studium der hier in



Frage stehenden Dinge sind ja, wie schon vorhin dargetan wurde, gerade die Fälle mit erhöhtem Blutdruck und hohem Pulsdruck besonders lehrreich. Der Verlauf der Curve soll ungefähr das An- und Abschwellen des Arterientones kennzeichnen.

Zu jenem Resultat, dass das Verschwinden des Tones dem oscillatorischen Minimum entspreche, kam auch letzthin Fischer, dessen Untersuchungen offenbar mit denselben Instrumenten ausgeführt sind wie die meinigen. Auch mit Ettinger stimme ich insofern überein, als er in 130 Fällen das Verschwinden des Arterientones niedriger fand als den diastolischen Druck, palpatorisch gemessen; er sagt, dass in einer Reihe von Fällen der palpatorische Werth der vorletzten Phase des Tones entsprach. Weshalb er andererseits in 71 Fällen für das Verschwinden des Tones einen höheren Werth bekam als palpatorisch, weiss er selbst nicht zu erklären; mit diesem letzteren Befund stehen auch, wie oben ausgeführt, in keiner Weise meine Ergebnisse in Einklang. Ebenso stimmen diese, was die genauere Localisation angeht, nicht mit der Angabe Fellner's überein, dass das Aufhören des Tones mit dem palpatorischen Minimum zusammenfalle oder 5—10 mm Hg- ober- oder unterhalb desselben liege. Doch bediente sich Fellner zur Auscultation

eines gewöhnlichen Stethoskops, und dieses halte ich aus den früher erwähnten Gründen, was die auscultatorische Methode anbelangt, für kein geeignetes Beobachtungsinstrument.

Nach der Ansicht aller derer, die bisher über die auscultatorische Methode gearbeitet haben, sind die Fälle, in denen der Arterienton dauernd, d. h. auch ohne Compression zu hören ist, nicht für die Bestimmung des diastolischen Druckes geeignet. Bei der in dieser Arbeit gegebenen Beschreibung der Auscultationsphänomene liegt die Sache anders. Denn wenn auch in diesen Fällen in der That das Verschwinden des Tones nicht als Criterium zu gebrauchen ist, so ist das Ton-Maximum gerade hier besonders deutlich zu hören. Und diejenigen, welche den palpatorischen Werth des diastolischen Druckes für den richtigen Werth halten, werden in der unteren Grenze des Ton-Maximums einen guten Anhaltspunkt für die Bestimmung des diastolischen Druckes gewinnen. In den Fällen von abnorm langen Tönen der Arterie war in der Gegend des oscillatorischen Werthes übrigens doch eine Veränderung des Tones zu beobachten. Es pflegte bei Aorteninsufficienzen an dieser Stelle die Ton-Intensität, die bis dahin nur langsam abgenommen hatte, plötzlich schneller abzunehmen.

Was den systolischen Druck betrifft, so fand ich den auscultatorischen Werth mit dem oscillatorischen sehr nahe übereinstimmend. Der palpatorische lag bei aufmerksamer Palpation meistens 5—10, seltener 15 oder gar 20 cm Wasser niedriger als jene beiden. Wie Ettinger zu der grossen Differenz von im Durchschnitt 16 mm Hg kommt, ist mir nicht wohl erklärlich. Auch Korotkow und Fellner fanden nicht einen so grossen Unterschied; nach Korotkow beträgt die Differenz durchschnittlich 10—12, nach Fellner nur 5—10 mm Hg.

Wenn es möglich wäre, das Zustandekommen des Arterientones zu erklären und zu entscheiden, ob die untere Grenze des Ton-Maximums oder das Verschwinden des Tones dem diastolischen Blutdruck entspricht, so wäre damit auch ein Anhaltspunkt für die Frage gegeben, ob die palpatorische oder oscillatorische Methode die richtigere Zahl für den diastolischen Druck liefert. Vor Allem aber hängt von dieser Entscheidung der Werth der auscultatorischen Methode selbst ab. Denn wenn es sich herausstellen sollte, dass das Verschwinden des Tones dem diastolischen Druck entspräche, so würde damit die auscultatorische Methode in allen jenen Fällen versagen, in denen der Ton langsamer als gewöhnlich abnimmt oder gar dauernd zu hören ist. Es lohnt daher sich klar zu machen, welche physikalischen Vorgänge dem Klangphänomen zu Grunde liegen.

Wenn wir zunächst von dem speciellen Falle der Compression der Arterie absehen und die Vorgänge ins Auge fassen, welche sich bei dem normalen Pulsschlag abspielen, so ist es offenbar, dass die Arterienwand jedesmal unter dem Anschlag der Pulswelle dank ihrer Elasticität in transversale Schwingungen geräth. Diese Schwingungen erfolgen aber nicht um eine einzige bestimmte Gleichgewichtslage, sondern gewissermaassen um unzählige Gleichgewichtslagen, die die Arterienwand während der Dehnung, die sie in der Systole erfährt, durchläuft. Die Amplitude



der Schwingungen muss nun nach den Gesetzen der Physik umso grösser sein, je grösser die Dehnbarkeit der Arterienwand ist, und je stärker der Anstoss ist, den dieselbe erfährt. Unter normalen Verhältnissen sind die Schwingungen der Arterie zu unbedeutend, als dass sie als Ton wahrzunehmen wären. Anders wird dies, wenn die Arterie von aussen gleichmässig comprimirt wird.

Wenn wir den Luftdruck in der Manschette über den systolischen Druck hinaus steigern, klappt die Arterienwand im Bereich der Manschette zusammen und verharrt in diesem Zustand so lange, als der Aussendruck stärker ist als der systolische Blutdruck. Sinkt jetzt der Aussendruck ein wenig unter den systolischen Druck, so tritt das Blut auf dem Gipfel der Pulssystole unter einem geringen Druck unter die Manschette und klappt die collabirte Arterie auseinander. Um die Entstehung des hierbei wahrzunehmenden Tones zu begreifen, müssen wir uns klar machen, dass die Schwingungsamplitude der Arterienwand in engster Beziehung zu ihrer Dehnbarkeit steht. Ihre Dehnbarkeit ist aber dann am grössten, wenn die Arterie völlig entspannt ist; nach Wertheim[1]) entspricht nämlich die Dehnungscurve der Arterienwand ungefähr einer Hyperbel. Da also die Dehnbarkeit und folglich auch die Schwingungsamplitude der entspannten und collabirten Arterie am grössten ist, so ist es wohl verständlich, weshalb trotz der geringen Erschütterung, die die Arterienwand von der eindringenden Pulswelle erhält, eine Tonwahrnehmung zu Stande kommt. Bei weiterem Sinken des Compressionsdruckes bleibt, solange der Aussendruck den diastolischen Blutdruck übertrifft, das Optimum der Dehnbarkeit der Arterie zu Beginn der Systole bestehen, da die Arterienwand jedesmal in der Diastole collabirt. Dagegen wird unterdessen die Differenz zwischen dem systolischen Blutdruck und dem Aussendruck mit der Abnahme der Compression immer grösser und damit auch die Kraft, welche die Arterie in Schwingungen versetzt. Aus diesem immer stärker werdenden Anstoss ist es zu erklären, weshalb der Arterienton an Intensität zunimmt. Die Zunahme des Tones findet ihre Grenze dann, wenn die Differenz zwischen systolischem Blutdruck und Aussendruck gleich dem Pulsdruck ist und damit ihr Maximum erreicht; in diesem Moment ist der Aussendruck gleich dem diastolischen Blutdruck. Weshalb die Ton-Intensität von nun an wieder abnimmt, erklärt sich folgendermaassen: Sobald der Aussendruck unter die Höhe des diastolischen Druckes sinkt, klappt die Arterie nicht mehr in der Diastole zusammen, weil der Druck, um den der diastolische Blutdruck den Aussendruck von nun an übertrifft, dazu verwandt wird, die Arterie dauernd, d. h. auch in der Diastole zu dehnen. Da aber die angespannte Arterie weniger dehnbar ist und, bei gleichem Anstoss, nicht so ausgiebige Schwingungen vollführt wie die entspannte Arterie, so nimmt der Arterienton an Intensität ab. Während also der Druck der Pulswelle sich jetzt gleich bleibt und gleich dem Pulsdruck ist, nimmt die Dehnbarkeit schnell ab.

Um diese Verhältnisse an einem Zahlenbeispiel zu erläutern, be-

1) Tigerstedt, Lehrbuch der Physiologie des Menschen. Bd. 1. S. 209.



rechnete ich aus den Zahlen, die Strasburger[1]) empirisch für die durch veränderte Wandspannung bedingten Volumveränderungen der Brachialarterie fand, das Dilatationsvermögen der Arterienwand, und zwar in Bezug auf ihren Umfang. Denn die verschiedene Spannung und Dehnbarkeit, von der bisher die Rede war, bezieht sich ja nicht auf die Arterie hinsichtlich ihrer Länge; die Spannung der Arterie bezüglich ihrer Länge bleibt nämlich so gut wie unverändert, in der Systole wie in der Diastole, mit und ohne Compression. Wohl aber erweitert sich bei jeder Systole ihr Lumen, und in diesem Sinne wird die Arterie dilatirt. Unter der „Längsdilatation" eines gedehnten Drahtes verstehen die Physiker das Verhältniss von Verlängerung zu ursprünglicher Länge. Dieser Quotient, angewandt auf die Spannung des Arterienringes, giebt uns ein Maass für die Dehnbarkeit der Arterienwand, d. h. für die eine Componente, von der die Ton-Intensität abhängig ist; und zwar berechnete ich die Dilatation des Arterienringes in Bezug auf eine Erhöhung des Innendrucks in der Arterie um 10 mm Hg. Es würde hier zu weit führen, die Art der Berechnung im Einzelnen zu wiederholen. Die für die Dehnbarkeit gefundenen Zahlen geben also an, um wieviel sich die Längeneinheit des Arterienumfanges dehnen würde, wenn zu dem betreffenden Druck, der die Arterie in der Diastole dehnt, ein Druck von 10 mm Hg hinzukäme. Indem der systolische Druck 120, der diastolische 80 mm Hg betragen möge, gestalten sich die Veränderungen im Bereich der Manschette folgendermaassen:

	Druck in der Manschette	Druck, der die Arterie in Schwingungen versetzt	Dehnbarkeit der Arterie zu Beginn der Systole	Druck, der die Arterie in der Diastole dehnt
	130	0	0,1414	0
Systolischer Druck . . .	120	0	0,1414	0
	110	10	0,1414	0
	100	20	0,1414	0
	90	30	0,1414	0
	80	40	0,1414	0
Diastolischer Druck . .	70	40	0,1225	10
	60	40	0,0612	20
	50	40	0,0257	30
	40	40	0,0251	40
	30	40	0,0346	50
	20	40	0,0137	60
	10	40	0,0234	70
	0	40	0,0132	80

Aus der Tabelle wird ersichtlich, wie einerseits der Anschlag der Pulswelle innerhalb der Manschette bis zu dem Punkt des diastolischen Druckes immer kräftiger wird und gleichzeitig damit die Dehnbarkeit constant ihren grössten Werth besitzt, während abwärts vom diastolischen Druck der Druck des Pulses sich gleich bleibt, dagegen der Werth für

1) Deutsche medicin. Wochenschrift. 34. Jahrgang. S. 58. Tabelle 3.



die Dehnbarkeit abnimmt. Und zwar sieht man weiterhin, wie die Dehnbarkeit der Arterienwand bei ca. 70 mm Aussendruck sehr schnell abzunehmen beginnt, wie sie sich dann von ca. 50 mm an beinahe gleich bleibt; man darf daher annehmen, dass die Schwingungen mindestens bei 50 mm, wahrscheinlich aber schon bei einem höheren Aussendruck zu schwach sind, um die Wahrnehmung eines Tones zu ermöglichen. Im Grossen und Ganzen dürfte also diese Rechnung mit den thatsächlichen Verhältnissen ziemlich gut übereinstimmen.

Die Erklärung für das An- und Abschwellen des Tones sei nochmals kurz dahin zusammengefasst, dass die Zunahme des Tones von der Zunahme der Kraft der Pulswelle abhängt und seine Abnahme von der Abnahme der Dehnbarkeit der Arterienwand. Auf die Grenze zwischen Zu- und Abnahme des Arterientones, d. h. an die untere Grenze des Maximums fällt also der diastolische Druckwerth. Denn in dem Moment, wo der Aussendruck gleich ist dem diastolischen Innendruck, ist die Arterienwand während der Diastole noch nicht gedehnt, aber sie klappt auch nicht mehr zusammen. In diesem Moment erreicht die Kraft der Pulswelle ihr Maximum, und von hier ab nimmt bei weiterem Sinken des Aussendrucks die Dehnbarkeit der Arterienwand in Folge ihrer Anspannung ab. Folglich sind hier die Bedingungen für das Zustandekommen eines Tones am günstigsten.

Wenn auch die eben erörterten Momente für das Zustandekommen der Auscultationserscheinungen von ausschlaggebender Bedeutung sein dürften, so ist doch keineswegs ausser Acht zu lassen, dass noch andere Momente wie beispielsweise die von Krylow und Ettinger angeführten in Betracht kommen und den Arterienton in ihrem Sinne beeinflussen. Gesagt sei auch, dass Strasburger die eben vorgetragene Anschauung nicht theilt, sondern der Ansicht ist, dass das besondere Verhalten der Randparthien der Manschette die Lage des Ton-Maximums in erster Linie bestimme. Es bedürfen eben diese Dinge noch weiterer eingehender Untersuchungen, und es ist im Augenblick nicht zu sagen, ob die untere Grenze des Ton-Maximums auch wirklich mit absoluter Genauigkeit die Stelle des diastolischen Druckes bezeichnet.

Wenn also nach den bisherigen Ausführungen die Annahme Strasburger's, dass der diastolische Druck mit der unteren Grenze des Ton-Maximums ungefähr übereinstimme, grosse Wahrscheinlichkeit gewinnt, so ist damit der Werth der auscultatorischen Methode grösser, als die Meisten bisher glaubten. Denn dann ist der diastolische Druckwerth gerade besonders leicht in den Fällen zu bestimmen, in denen der Ton am lautesten erscheint; dazu gehören aber eben die Fälle, in denen der Ton langsamer als gewöhnlich verschwindet. Die Länge der 3. Phase hat also keine Bedeutung für die Bestimmung des diastolischen Druckes.

Wie ferner aus Strasburger's Versuchen über die Volumveränderungen der Brachialarterie und der darauf aufgebauten Berechnung über die Dehnbarkeit der Arterie hervorgeht, stehen Pulsdruck und Dehnbarkeit der Arterienwand einerseits und die Volumveränderungen andererseits in engen Beziehungen. Damit ist die principielle Zusammen-

gehörigkeit der auscultatorischen und oscillatorischen Methode gegeben. Wenn diese beiden Methoden in ihrer Anwendung dennoch so deutliche und constante Differenzen ergeben, so liegt dies vielleicht zum Theil an einem Fehler in der oscillatorischen Messung. Strasburger[1]) hat darauf aufmerksam gemacht, dass der diastolische Druck wahrscheinlich nicht an der so gut markirten Stelle der deutlichen Abnahme der Oscillationen, sondern möglicher Weise etwas weiter oben zu suchen sei, und bezeichnet als Merkmale für diese weiter oben liegende Stelle das eigenthümliche „Hängenbleiben“ und Zittern des Tonometerzeigers. In der That zeigt es sich, wenn man zugleich auscultatorisch und oscillatorisch misst, dass diese Stelle mit dem Ton-Maximum besser übereinstimmt. Das Zittern und Hängenbleiben des Zeigers ist aber keineswegs in allen Fällen so deutlich ausgesprochen, als dass man sicher wäre, wo der diastolische Werth liegt, und in solchen Fällen hat dann die oscillatorische Methode nicht mehr den Vortheil der leichten Anwendbarkeit, den man ihr vor allen anderen Methoden zuzusprechen geneigt war. Es will mir sogar scheinen, als ob das Kleinerwerden des Pulses unter dem palpirenden Finger in den meisten Fällen eher leichter zu beobachten sei als jene oft undeutlichen Veränderungen in den Oscillationen. Da ferner das An- und Abschwellen des Arterientones so leicht und bestimmt zu controliren ist, dürften die einfachen Mittel der Auscultation und Palpation bei der Messung des Blutdruckes im Allgemeinen sicher zum Ziele führen und in ihrer combinirten Anwendung für den theuren Apparat von Recklinghausen einen geeigneten Ersatz bilden.

Zum Schlusse erfülle ich die angenehme Pflicht, Herrn Geh. Med.-Rat Prof. Dr. Schultze für die Ueberlassung des Materials, Herrn Prof. Dr. Strasburger für die Anregung und Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit ehrerbietigst zu danken.

1) Deutsche medicin. Wochenschrift. 34. Jahrgang. S. 102.

XL.

Aus der II. inneren Abtheilung des städt. Krankenhauses am Urban zu Berlin.

Ueber die Einwirkung periodisch erzeugter Dyspnoe auf das Blut.

Experimentelle Untersuchungen im Anschluss an Kuhn's Berichte über seine Lungensaugmaske.

Von

Max Priese (Kemberg).

(Mit 1 Abbildung im Text.)

In Heft 5 der Deutschen Militärärztlichen Zeitschrift vom Jahre 1906 machte Kuhn (Berlin) die Mittheilung, dass es ihm gelungen sei, mit Hülfe einer eigens construirten „Saugmaske" eine Hyperämie in den Lungen zu erzeugen. Durch seine Maske wollte Kuhn heilend auf den Krankheitsprocess in tuberculösen Lungen einwirken.

Schon Bier war bei der Ausbildung seines Stauungsverfahrens von der Erfahrung geleitet worden, dass die hyperämischen Lungen bestimmter Herzkranker selten an Tuberculose erkrankten, während die anämischen Lungen der Pulmonalstenotiker relativ häufig der Tuberculose anheimfallen (Rokitansky). Während Bier die Hyperämie durch Gummibinden oder Saugapparate erzeugte, suchte Kuhn eine Hyperämie der Lungen durch Erschwerung der Einathmung zu erzielen.

Schon vor Kuhn hatte M. Wassermann in Meran Lungenhyperämie zu erzeugen gesucht, indem er seine Patienten durch enge Röhren einathmen liess. Doch sind diese Versuche wenig bekannt geworden und auch Kuhn nicht bekannt gewesen.

In neuester Zeit hat Wise bei Tuberculösen Lungenstauung dadurch zu erzeugen gesucht, dass er die Patienten auf einem von ihm construirten Liegestuhl ruhen lässt. Hierbei befinden sie sich in Bauchlage mit erhöhtem Gesäss, tief liegendem Kopf und Füssen [1]). Hier soll also allein durch die Lagerung eine Hyperämie der Lungen zu Stande kommen.

Kuhn hat eine Maske gebaut, bei der die Einathmung durch die Nase mittelst Klappventilen erschwert ist, während die Ausathmung

1) The Lancet. 1908. No. 4422.



durch Mund und Nase leicht von Statten geht[1]). Er suchte die Entstehung der vorläufig noch hypothetischen Lungenhyperämie an einem Lungenmodell zu demonstriren. Bei der erschwerten Inspiration stieg in dem Modell die in Capillarröhren befindliche, das Capillarblut der Lungen darstellende Flüssigkeit ganz beträchtlich. Ferner zeigte Kuhn Röntgenbilder, auf denen man sah, wie durch die Erschwerung der Inspiration das Zwerchfell nach oben gezogen wurde. Eine zugleich sichtbare Undeutlichkeit in der Zeichnung des Bronchialbaumes sprach Kuhn als Folge des vermehrten Blut- und verminderten Luftgehaltes der hyperämischen Lungen an. Wenn somit die Lungenhyperämie als Folge der Maskenathmung nicht direct bewiesen ist, kann man sie immerhin als wahrscheinlich annehmen.

Blumenthal machte dann die Beobachtung, dass nach der Maskenathmung eine auffällige Vermehrung der rothen Blutkörperchen im peripheren Kreislauf auftrat. Andere Untersucher bestätigten dies.

Kuhn setzte diese Vermehrung in Parallele mit der, welche man bei Menschen und Thieren nach längerem Aufenthalt im Höhenklima gefunden hatte.

In einer zweiten Mittheilung[2]) berichtete er von einer ganzen Reihe von Fällen, bei denen es bei verschiedenen Erkrankungen gelungen war, nach längerer Anwendung der Maske eine erhebliche, bis auf 9 Millionen reichende Vermehrung der rothen Blutkörperchen im peripheren Kreislauf nachzuweisen. Zugleich war eine Vermehrung der weissen Blutkörperchen und des Hämoglobins aufgetreten. Diese Vermehrung wurde von Vielen bestätigt, die auf Kuhn's Veranlassung seine Patienten nachuntersuchten.

Dass es sich aber um eine wirkliche Vermehrung, nicht um eine scheinbare, durch veränderte Vertheilung im Gefässsystem bedingte, handele, konnte Kuhn nicht einwandsfrei nachweisen.

Er hatte schon nach zwei Stunden Vermehrungen der Erythrocyten um 1 Million gefunden. Es war auffällig, dass sich so schnell eine so starke Vermehrung von Blutkörperchen finden sollte, und Kuhn selbst führte diese Anfangs auftretende Vermehrung auf eine veränderte Blutvertheilung zurück. Daneben sollte es aber eine wirkliche, dauernde Vermehrung geben.

Es ist denkbar, dass die durch die Maske veränderten Druckverhältnisse im Thorax eine andere Vertheilung des Blutes im Körper bewirken, so dass in den Hautcapillaren eine Hyperämie zu Stande kommt. Doch sagt Kuhn: „... wir konnten bei der Entnahme des Blutes aus der Vena mediana cubiti keine wesentliche Abweichung gegenüber den Hautcapillaren des Ohres, Fingers und der Zehe feststellen“[3]).

Doch war es nicht ohne Weiteres einzusehen, weshalb sich zugleich mit den rothen und dem Hämoglobin auch die weissen Blutkörperchen vermehrten. Kuhn suchte dies dadurch zu erklären, dass

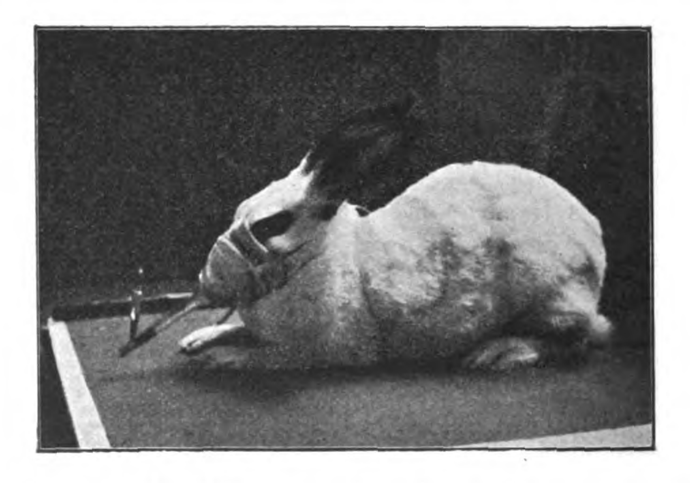
1) Deutsche med. Wochenschr. 1906. No. 37.
2) Deutsche med. Wochenschr. 1907. No. 35.
3) a. a. O.



der Körper, auch wenn durch verminderte O_2-Spannung eine Vermehrung der Erythrocyten geboten ist, in der Zusammensetzung des Kreislaufs an einem bestimmten, auch sonst vorhandenen Procentverhältniss festhalte. Das ist eine etwas gekünstelte Erklärung, da der Körper doch sonst — z. B. bei der Verdauungsleukocytose — durchaus nicht so sehr auf die Wahrung des gewöhnlichen Procentverhältnisses bedacht ist. Und doch wäre eine befriedigende Erklärung hier besonders zu wünschen, da eine gleichmässige Vermehrung von Rothen, Weissen und Hämoglobin sehr zu Gunsten der später zu besprechenden Eindickungstheorie sprechen würde. —

Es ist nun die Frage, ob die von Kuhn gefundenen, heute wohl meist anerkannten Blutveränderungen eine Folge von Lungenhyperämie sind.

Auf Anregung des Herrn Prof. Dr. Plehn, dem ich für seine Unterstützung zu Danke verpflichtet bin, unternahm ich vom Winter 1907 bis Sommer 1908 im Städtischen Krankenhause am Urban zu Berlin eine Reihe von Versuchen an Kaninchen, um festzustellen, ob sich durch



blosse Erschwerung der Athmung zu gewissen Zeiten eine ständige Vermehrung der Erythrocyten feststellen lässt.

Während also bei der Kuhn'schen Maske nur die Inspiration erschwert, die Exspiration aber frei ist, war bei meiner Versuchsanordnung die In- und Exspiration behindert, d. h. die Thiere wurden methodisch in künstliche Dyspnoe versetzt. Dies geschah durch eine von mir construirte Athemmaske, die auf den ersten Blick der Kuhn'schen ähnlich ist, sich aber principiell von ihr unterscheidet, weil keine Ventile vorhanden sind. Eine solche Maske lässt sich in einfacher Weise aus Gegenständen, die in jedem Laboratorium vorhanden sind, herstellen. Trotz der Einfachheit erfüllt sie ihren Zweck sehr gut. — An den Rand eines kleinen Trichters, in den die Nase des Thieres gut hineinpasst, klebt man aussen und innen breite Heftpflasterstreifen rings an, so dass sie eine etwa 5 cm breite, weiche Manschette bilden. Diese soll an dem Kopf gut anschliessen. Dann werden zwei etwa $1/2$ m lange Streifen von breitem Band, die in der Mitte ihrer Länge einen kleinen

Schlitz erhalten, über den Stiel des Trichters gezogen und kreuzweise mit Heftpflaster so befestigt, dass vier rechte Winkel entstehen. Die vier freien Enden dienen zum Befestigen der Maske am Kopf des Thieres. Die beiden horizontalen werden hinter den Ohren geknotet, die verticalen auf dem Rücken des Thieres. Ueber das Trichterrohr wird dann ein Gummischlauch gezogen, der mit einer Klemme beliebig stark abgeklemmt werden kann.

Mit solchen Masken sind alle folgenden Versuche angestellt. Die Anfangs sehr ungeberdigen Thiere gewöhnen sich trotz der Dyspnoe bald an das Athmen durch die Maske, so dass eine Fesselung niemals nöthig war.

Die Thiere wurden täglich etwa 1 Stunde lang in ziemlich starke Dyspnoe versetzt. Je stärker die Athmungsbehinderung ist, desto stärkere Excursionen machen die Flanken des Thieres bei der Athmung. Ferner sinkt bei mittelstarker Wirkung der Maske die Zahl der Athemzüge auf etwa die Hälfte der normalen, beim Kaninchen etwa 100 pro Minute betragenden Frequenz. Schliesslich kann man die Stärke der Athmungsbehinderung durch ein mittelst T-Rohres angeschaltetes Manometer messen.

Da bei der Athmung durch solche Masken In- und Exspiration durch dieselbe Stenose geschehen muss, kann es nicht zu einer dauernden Lungenhyperämie kommen. Das Blut, welches während eines Inspiriums etwa stärker angesaugt sein sollte, wird während der folgenden Exspiration auch stärker weggedrückt. Subjectiv wird sich allerdings die Erschwerung der Inspiration stärker bemerkbar machen. Es wird also keine Stauungshyperämie der Lunge erzeugt, wohl aber wahrscheinlich eine vermehrte Blutcirculation. Ausserdem ist die Ventilation der Lunge verringert.

Die Versuchsanordnung war folgende: Zuerst wurde bei einem erwachsenen Kaninchen A, das zu keinen Versuchen benutzt wurde, die normale Erythrocytenzahl mit dem Thoma-Zeiss-Apparat bestimmt. Ferner wurde das Hämoglobin nach Fleischl und nach Fleischl-Miescher bestimmt, das specifische Gewicht des Blutes und des Blutserums nach Hammerschlag. Die Bestimmungen nach Hammerschlag sollten nur zur Controle dienen; ich möchte auf die Resultate dieser nicht gerade exacten Methode keinen zu grossen Werth legen.

Erst nach längerer Uebung gelang es, die grossen Fehlerquellen, die der Thoma-Zeiss-Methode anhaften, möglichst zu vermeiden. Jedenfalls ist auch der Geübte, wenn er nur eine Kammer auszählt, vor groben Irrthümern nicht geschützt. Es wurde daher eine Zählung nur dann für zuverlässig erachtet, wenn sich aus zwei verschiedenen Pipetten annähernd gleiche Werthe ergaben. Einen grossen Theil der Controlzählungen hat Herr Medicinalpraktikant Biernath ausgeführt; ich bin ihm hierfür zu grossem Danke verpflichtet, denn durch solche von einem zweiten Untersucher ausgeführte Parallelzählungen kann eine Methode, die leicht zu Selbsttäuschungen führt, nur an Objectivität gewinnen.

Während ich Anfangs für die Rothen eine Verdünnung 1 : 100 phy-



siologischer NaCl-Lösung wählte, weil ich so genauere Resultate zu erhalten hoffte, fand ich später, dass bei Verdünnungen 0,5 : 100 die Einzelzählungen viel besser übereinstimmten. Genau genommen, darf man allerdings die Verdünnungen $\frac{1}{100} : \frac{0,5}{100,5}$ nicht gleich 2 : 1 setzen; doch ist der Fehler unwesentlich.

Beim Zusammensetzen der Kammer scheint mir Folgendes beachtenswerth: Man erhält stets zu hohe Werthe, wenn man einen etwas hohen Tropfen über dem Zählnetz eine Weile stehen lässt, bevor man das Deckglas hinüberschiebt. Auch können bei sehr hastigem Zusammensetzen der Kammer die Erythrocyten, die sich eben zu senken beginnen, durch eine entstehende Welle bei Seite geschwemmt werden, so dass man zu niedrige Werthe erhält.

Ich möchte die Vermeidung der Fehler, die sich bei der Zusammensetzung der Kammer ergeben können, für wichtiger halten, als die Discussion über die Abhängigkeit oder Unabhängigkeit der Kammer vom Luftdruck, über die so viel gestritten worden ist [1]).

Aus alledem erhellt, dass man die Resultate der Methode sehr genau controliren muss, wenn es sich um Feststellung absoluter Werthe handelt. Denn es ist sicher, dass ein Untersucher, der gewohnheitsmässig einen hohen Tropfen auf die Mitte der Zählfläche bringt und dann bis zum Aufschieben des Deckglases 10 Secunden braucht, dauernd höhere Werthe erhält, als ein anderer, der seinen Tropfen sofort auf dem Kammerboden vertheilt und die Kammer in 2 Secunden zusammensetzt.

Wenn es sich aber, wie in unserem Falle, um etwas Relatives — Vermehrung — handelt, so kann man die Resultate der Thoma-Zeiss-Methode bei gleichmässiger Technik als genügend zuverlässig ansehen.

Das Blut wurde bei meinen Versuchen der Ohrrandvene des Kaninchens durch Einstich entnommen.

Bei Zählungen am Menschen ist es nicht gleichgültig, ob die Zählung bei nüchternem Magen oder nach einer Mahlzeit erfolgt. Beim Kaninchen, das ständig etwas frisst, ohne Mahlzeiten inne zu halten, kommt dies nicht in Betracht.

Es ergab sich nun für Thier A, das, wie erwähnt, zu keinen Versuchen benutzt wurde, folgendes Blutbild A (s. Tabelle).

Mit einem zweiten Kaninchen B beginnt die eigentliche Versuchsreihe. Es war ein noch nicht ausgewachsenes Weibchen, bei dem erst einige Bestimmungen des normalen Blutbildes gemacht wurden. Durch die sofort nach der Maskenathmung vorgenommenen Zählungen wollte ich feststellen, ob sich nach Anwendung der Maske acute Veränderungen im Blutbild finden. Ich betone nochmals, dass hier nur venöses Blut zur Bestimmung benutzt wurde. Das Nähere ergiebt umstehende Tabelle:

Auffällig hoch sind die Werthe, welche sich am ersten Bestimmungs-

1) Bürker, Münch. med. Wochenschr. 1905. No. 6. — Meissen, Ebendas. 1905. No. 14.



A (männlich).

Datum	Rote Millionen	Hämoglobin		Spec. Gewicht	
		Fleischl	Fleischl-Miescher	Blut	Serum
16. 11. 1907	5,5	—	—	1040	—
19. 11.	5,60 5,68	50	47	1039	—
26. 11.	5,04 5,68	46	45	1038	1018
10. 12.	5,62 5,71	—	47	1044	1021

B (weiblich).

Datum	(Maske)	Athemzüge pro Minute	Rothe Millionen	Weisse	Hb		Spec. Gewicht	
					Fleischl	Fleischl-Miescher	Blut	Serum
28. 1. 08	—	—	6,28 6,59	10800	52	—	1046	1019
30. 1.	—	—	4,92 5,10	8500	45	48	1043	1018
1. 2.	—	120	5,08 5,10	8400	43	48 49	1042	1020
	2 Stunden Maske, dann Zählung	50	5,10 5,37	8100	48	49 50	1041	1017
4. 2.		130	5,28 5,48	9300 9700	51	52	1037	1016
	do.	62	6,48 6,92	8400 9500	47	50	1034	1016
8. 2.	—	120	4,82 4,85	7500 10300	50	51 52	1037	1019
	2 Stunden Maske	56	—	—	—	—	—	—
11. 2.	—	130	5,40 5,80	6800 9200	47	51	1033	1016
	2 Stunden Maske, dann Zählung	55	5,60 5,80	6800 8400	48	50	1037	1016
12. 2.	—	125	4,80 5,10	6800 8600	46	50 51	1033	1018

tage fanden. Zwei Tage später waren alle Werthe gesunken, ohne dass das Thier irgend einer Behandlung unterzogen wurde.

Es zeigte sich dann am ersten Behandlungstage keine wesentliche Aenderung des Blutbildes nach zweistündiger Maskenathmung, obgleich die Athmungsbeschränkung zuletzt ziemlich forcirt wurde. Einige Tage später fanden sich im Durchschnitt 5,38 Mill. Rothe, nach anderthalbstündiger Maskenathmung waren 6,70 Mill. vorhanden, während die Zahl der weissen Blutkörperchen unverändert blieb, der Hb-Gehalt und das specifische Gewicht des Blutes sogar sank.

Hier war wohl eine jener plötzlichen Vermehrungen aufgetreten,



von denen auch Kuhn berichtet, und die man oft bei Ballonaufstiegen gefunden hat. Sie wird als eine scheinbare Vermehrung in Folge veränderter Blutvertheilung betrachtet. Da aber der Hb-Befund mit der Vermehrung nicht übereinstimmt, handelte es sich vielleicht nur um eine Klumpenbildung während der Erythrocytenbestimmung. Jedenfalls war die Vermehrung nach drei Tagen gänzlich geschwunden.

Während der nächsten Wochen sank die Zahl der Erythrocyten langsam; sie erreichte nicht wieder den Werth, welchen wir Anfangs bei dem Thier gefunden hatten. Dies konnte verschiedene Ursachen haben:

1. Konnte es die Folge der Maskenathmung sein; so hat ja auch Kuhn ein anfängliches Sinken der Erythrocytenzahl bei seiner Maskenathmung beschrieben; doch erstreckte sich dies nie über so lange Zeit.

2. Konnte es eine Folge des wiederholten zu starken Blutverlustes sein.

Denn ich beherrschte Anfangs die Technik der Blutentnahme nicht genügend, sodass das Thier bei den zahlreichen Bestimmungen, die jedesmal gemacht wurden, ziemlich viel Blut verlor. Die Menge des bei den Zählungen verlorenen Blutes ist beim Menschen natürlich ohne Bedeutung; bei dem relativ kleinen Kaninchen aber ist der Blutverlust aus der manchmal heftig blutenden Vene nicht ohne Bedeutung. Dieser Verlust kann eine etwa aufgetretene Erythrocytenvermehrung einfach verdeckt haben. Wahrscheinlich ist das Thier durch beides, Blutverluste und Verschlechterung des Allgemeinbefindens durch die forcirte Dyspnoe heruntergekommen. Denn bei den später behandelten Thieren wurde stärkerer Blutverlust und Forcirung der Athmungsbehinderung vermieden und die Erscheinung trat nicht wieder auf.

Nach etwa 8 tägiger Anwendung der Maske waren bei dem Thier B Blutpräparate angefertigt worden (Plehn'sche Modification der Romanowski-Färbung). Es fanden sich auffallend viel Blutplättchen, sonst nichts Abnormes, namentlich keine kernhaltigen Rothen. Ein unmittelbar nach zweistündiger Maskenathmung angefertigtes Präparat zeigte keinen Unterschied von einem vorher gefärbten.

Ich änderte jetzt die Methode, indem ich nicht jedesmal eine Bestimmung der in den Tabellen aufgeführten Werthe machte. Vielmehr musste das Thier eine Reihe von Tagen athmen, dann wurde die Veränderung bestimmt.

Bei dem Kaninchen C, einem jungen Weibchen, ergab sich vor der Behandlung folgendes Blutbild als Durchschnitt von vier Zählungen:

Rothe . . . 6,02 Mill.
Weisse . . . 8600.
Hb nach Fleischl-Miescher 57.

Auffällig sind bei diesem Thier ebenso wie bei Thier B die hohen Anfangswerthe für Erythrocyten. Es hängt dies vielleicht damit zusammen, dass beides junge wachsende Thiere waren, denn alle ausgewachsenen Thiere zeigten niedrigere Werthe.

Eine Uebersicht über das Blutbild beim Thier C ergiebt die folgende Tabelle. Zu ihrer Erklärung möchte ich anfügen, dass ich hier



C. (weiblich).

Datum	(Maske)	Athemzüge pro Minute	Rothe Millionen		Weisse		Hb Fleischl		Hb Fleischl-Miescher		Spec. Gew.	
			Vene	Capill.	Vene	Capill.	Vene	Capill.	Vene	Capill.	Blut	Serum
18. 2. 08	—	145	5,44	—	8200	—	52	—	57	—	1044	1018
			6,02	—	9000	—	—	—	—	—	—	—
			6,24	—	10300	—	51	—	56	—	1038	1018
	Nach 2 Stunden Maske	45	6,05	—	13800	—	—	—	—	—	—	—
			6,52	—	—	—	—	—	—	—	—	—
			6,93	—	—	—	—	—	—	—	—	—
19. 2.	—	130	5,26	—	—	—	49	—	53	—	—	—
			5,38	—	—	—	—	—	55	—	—	—
			5,59	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Dann 1½ Std. Maske	56	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
22. 2.	—	120	5,93	—	—	—	53	—	55	—	—	—
			6,04	—	—	—	—	—	56	—	—	—
			6,12	—	—	—	—	—	—	—	—	—
	Dann 1½ Std. Maske	58	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25. 2.	—	100	5,56	5,35	—	—	51	52	52	53	—	—
			5.70	5,53	—	—	—	—	53	55	—	—
			5,72	5,67	—	—	—	—	—	—	—	—
			5,78	6,00	—	—	—	—	—	—	—	—
	Dann 1½ Std. Maske	60	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
26. 2.	Nach 1½ Stund. Maske	55	5,16	5,40	—	—	—	—	52	53	—	—
			5,40	5.45	—	—	—	—	53	—	—	—
			5,53	5,84	—	—	—	—	—	—	—	—
27. 2.	1½ Std. Maske	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28. 2.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
7. 3.		—	7,26	7,48	8900	7600	54	54	57	57	—	—
		—	7,35	7,78	10800	8700	—	—	—	—	—	—
8. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
9. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
10. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
11. 3.		—	7,44	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	8,02	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
13. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
15. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
16. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
17. 3.		—	7,57	—	11600	—	56	—	59	—	1044	1017
		—	7,58	—	13300	—	57	—	60	—	—	—
		—	7,88	—	—	—	—	—	—	—	—	—
		—	8,04	—	—	—	—	—	—	—	—	—
20. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
21. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
23. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
27. 3.	2 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
28. 3.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1. 4.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2. 4.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3. 4.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
4. 4.	1 „ „	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5. 4.		—	6,37	—	17600	—	—	—	54	—	—	—
			6,48	—	18100	—	—	—	55	—	—	—
6. 4.	Exitus (Genickbruch).		—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

auch feststellen wollte, ob sich nach Anwendung der Maske Unterschiede im venösen und im Capillarblut finden lassen. Es ist allerdings nicht leicht beim Kaninchen Capillarblut zu bekommen; am Ohr geht es wegen der zahllosen kleinen Gefässe wohl überhaupt nicht sicher. Ich befreite eine Stelle auf dem Rücken des Thieres von Haaren und scarificirte sie.

Aus der Tabelle erhellt erstens, dass sich wesentliche Unterschiede zwischen Venen- und Capillarblut nicht feststellen liessen.

Betrachten wir dann die Veränderungen, die sich während der Behandlung im Blutbild des Thieres C zeigten. Am ersten Tage ging nach etwa zweistündiger Maskenathmung die Erythrocytenzahl etwas in die Höhe, von 5,90 auf 6,68 Mill. im Durchschnitt. Dagegen war der Hb-Gehalt wieder, wie wir es schon einmal bei Thier B gefunden hatten, gesunken. Findet hierbei ein Austritt und Zerfall von Hb statt? Oder erleidet das Hb Veränderungen, die seine färberische Qualität schwächen? Diese Fragen lassen sich vor der Hand nicht beantworten.

Trotz des Anwachsens der Erythrocytenzahl war auch das specifische Gewicht des Gesammtblutes gesunken; dagegen war die Leukocytenzahl von 8600 auf 12 050 gestiegen.

Am 26. 2. hatte das Thier nach achttägiger Maskenathmung im Durchschnitt nur 5,56 Mill. Rothe gehabt, die Behandlung wurde fortgesetzt und am 7. 3. fanden sich 24 Stunden nach der letzten Anwendung der Maske 7,26—7,35 Mill. Rothe im venösen Blut, im Capillarblut sogar 7,48—7,78 Mill. Hier kann von keiner augenblicklichen Vermehrung die Rede sein. Es war innerhalb von drei Wochen eine Vermehrung der Rothen um 1,40 Mill. aufgetreten. Dabei hatte sich die Zahl der Leukocyten nicht vermehrt, der Hb-Gehalt nach Fleischl war etwas gestiegen, nach Fleischl-Miescher unverändert geblieben.

Am 11. 3. fanden sich im Durchschnitt 7,73 Mill. Erythrocyten, am 17. 3. nach fortgesetzter Maskenathmung 7,77. Auch die Zahl der weissen Blutkörperchen war jetzt etwas gestiegen; einen deutlichen Anstieg zeigte auch der Hb-Gehalt. Dabei zeigte sich das specifische Gewicht des Serums und des Blutes gegen die beim normalen Thier erhaltenen Werthe nicht verändert, namentlich das Serum zeigte keine höhere Concentration.

Der weitere Verlauf des Versuchs wurde durch eine Erkrankung des Thieres complicirt. Ein schon Anfangs vorhanden gewesener, anscheinend tuberculöser Abscess an der Nase des Thieres hatte sich in der letzten Zeit erheblich vergrössert, am 23. 3. wurde er eröffnet und begann dann zu verheilen. Immerhin war das Thier ziemlich matt und elend geworden. Am 5. 4. fanden sich trotz fortgesetzter Anwendung der Maske nur noch 6,43 Mill. Rothe im Durchschnitt (gegen 6,02 vor der Behandlung); dagegen betrug die Zahl der Weissen 18 000, was wohl auf Rechnung der Eiterung zu setzen ist.

Leider brach sich das Thier am folgenden Tage in Folge eines Falles aus 1 m Höhe die Halswirbelsäule.

Die Section ergab eine Fractur zwischen 2. und 3. Halswirbel, ein grosses Hämatom am Hals, Blutthromben im Wirbelcanal. Die Lungen waren hellgelb-röthlich, nirgends fanden sich in ihnen Blutungen oder

emphysemähnliche Bildungen. Auch die übrigen Organe zeigten keine pathologischen Veränderungen. Das Knochenmark war überall roth (es handelte sich ja um ein junges Thier).

Da der Tod $^1/_2$ Tag nach der Maskenathmung eingetreten war, konnte man natürlich nicht erwarten, irgend welche Zeichen von stärkerer Durchblutung an den Lungen zu finden. Jedenfalls fanden sich keine makroskopisch sichtbaren Veränderungen, die man als eine Folge der Maskenathmung hätte ansehen können.

Nun wurden die Versuche gleichzeitig mit 4 Kaninchen fortgesetzt. Es waren drei ausgewachsene, nicht trächtige Weibchen, die alle schon einmal Junge gehabt hatten, und ein ausgewachsenes, altes Männchen. Die Thiere befanden sich in leidlich gutem Ernährungszustand, waren eher etwas mager als fett.

Eines der Thiere, E, hatte beim Beginn der Versuche geschwollene Lymphdrüsen am Thorax, die ich als Folge einer localen Infection, wie man sie bei Stallkaninchen häufig findet, ansah. Doch zeigte der Verlauf, dass es sich um eine ernstere Affection handelte, denn die Drüsen wurden immer grösser, abscedirten und nach vier Wochen ging das Thier zu Grunde. Es hatte während dieser Zeit etwa jeden zweiten Tag durch die Maske geathmet, doch erfolgte der Tod ehe eine Bestimmung des Blutbildes gemacht wurde. Jedenfalls ist er nicht auf Rechnung der Maskenathmung zu setzen.

Die übrigen Thiere (D, F, G) mussten 8 Wochen lang fünf Mal wöchentlich etwa eine Stunde lang durch die Maske athmen. Es wurde bei ihnen nur eine mittelstarke Beschränkung der Athmung ausgeübt.

Es wurde nur Blut aus der Ohrvene benutzt, das Hb wurde stets nach Fleischl-Miescher bestimmt, da die Werthe hier bei den früheren Versuchen constanter gewesen waren, als bei der Fleischl-Methode.

Das Blutbild verhielt sich folgendermaassen (s. Tabelle D).

Es fand sich also nach etwa einem Monat eine Vermehrung der Rothen von 5,32 (Durchschnitt) auf 6,57; nach weiteren zehn Tagen betrug der Durchschnittswerth der Rothen 6,39 Mill. Der Hb-Gehalt war während der sechs Wochen von 53 auf 56 gestiegen, die Leukocytenzahl hatte sich nicht wesentlich geändert. Das specifische Gewicht des Blutes war von 1043 auf 1047 gestiegen; für das Serum ergab sich der Werth 1020, was etwa dem Normalwerth beim Kaninchen entspricht. Die Maskenathmung wurde fortgesetzt und nach weiteren vierzehn Tagen ergaben sich als Durchschnittswerthe:

R. . . . 7,09 Mill.
W. . . . 18 000
Hb . . . 65
Blut spec. Gew. . . . 1046
Serum spec. Gew. . . 1021

also eine gegen die Anfangszahlen sehr beträchtliche Steigerung aller Werthe, mit Ausnahme des specifischen Gewichts des Serums.

Während der zweimonatigen Behandlung hatte das Thier, bei allerdings nicht hervorragender Pflege von seinem 2880 g betragenden Anfangsgewicht etwa 300 g verloren.

D. (weiblich).

Datum	Maske	Hb	Rothe Mill.	Weisse	Spec. Gewicht	
					Blut	Serum
8. 4.	—	52	5,33	8000	—	—
		53	5,41	12500	—	—
11. 4.	—	52	5,23	—	1043	—
		54	5,30	—	—	—
18. 4.	½ Std.	—	—	—	—	—
19. 4.	¾ „	—	—	—	—	—
22. 4.	1 „	—	—	—	—	—
23. 4.	1 „	—	—	—	—	—
24. 4.	1 „	—	—	—	—	—
29. 4.	1 „	—	—	—	—	—
1. 5.	1 „	—	—	—	—	—
7. 5.	2 „	—	—	—	—	—
8. 5.	2 „	—	—	—	—	—
9. 5.	1 „	—	—	—	—	—
12. 5.	1½ „	—	—	—	—	—
13. 5.	1½ „	—	—	—	—	—
14. 5.	—	—	6,43	—	—	—
			6,70	—	—	—
16. 5.	1½ „	—	—	—	—	—
18. 5.	1½ „	—	—	—	—	—
19. 5.	1 „	—	—	—	—	—
20. 5.	1½ „	—	—	—	—	—
21. 5.	1 „	—	—	—	—	—
23. 5.	1 „	—	—	—	—	—
25. 5.	1 „	—	—	—	—	—
26. 5.	—	56	6,21	7800	1047	1020
			6,33	—	—	—
			6,37	—	—	—
			6,64	—	—	—
27. 5.	1 „	—	—	—	—	—
29. 5.	1½ „	—	—	—	—	—
30. 5.	1 „	—	—	—	—	—
1. 6.	1 „	—	—	—	—	—
3. 6.	1 „	—	—	—	—	—
5. 6.	1 „	—	—	—	—	—
6. 6.	1 „	—	—	—	—	—
9. 6.	1 „	—	—	—	—	—
10. 6.	1 „	—	—	—	—	—
11. 6.	1 „	—	—	—	—	—
12. 6.	—	65	6,95	17800	1046	1021
			7,23	18200	—	—
28. 6.	1 „	—	—	—	—	—
1. 7.	½ „	—	—	—	—	—
4. 7.	½ „	—	—	—	—	—
5. 7.	½ „	—	—	—	—	—
7. 7.	1 „	—	—	—	—	—
9. 7.	—	59	5,58	—	—	—
		60	5,71	—	—	—

Nach weiteren vier Wochen, während denen das Thier nur fünf Mal kurze Zeit geathmet hatte, fanden sich im Durchschnitt 5,65 Mill. Erythrocyten und 59 Hb-Gehalt.

D. h. es war jetzt fast wieder eine Rückkehr zu den Werthen, die vor der Behandlung da waren, erfolgt; doch war das Hämoglobin, ebenso wie es sich langsamer als die Rothen vermehrte, auch langsamer gesunken. Während die Erythrocyten schon fast den Anfangswerth erreicht hatten, war das Hämoglobin noch beträchtlich vermehrt.

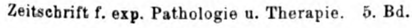
Am 9. 7., also vier Wochen nach Abschluss der systematischen Behandlung wurde das Thier D secirt. Das Mark der langen Röhrenknochen glich makroskopisch dem thätigen, lymphoiden Mark, es war gleichmässig röthlich, doch nicht himbeerfarben. Mikroskopisch erwies es sich als lymphoides Mark mit wenigen Erythroblasten.

Ich möchte auf den Befund am Knochenmark nicht viel Werth legen, denn die langen Röhrenknochen kleiner Thiere behalten normal sehr lange lymphoides Knochenmark. Man kann also in unserem Falle die lymphoide Beschaffenheit nicht ohne weiteres als Folge der Maskenathmung ansehen. Andererseits könnte die verhältnissmässig geringe Erythrocytenvermehrung sehr wohl von den kleinen spongiösen Knochen besorgt werden, ohne dass die langen Röhrenknochen thätiges Mark enthalten.

Beim Thier F fand sich ein ähnliches Verhalten des Blutbildes wie bei D. Die Erythrocytenzahl betrug vor der Behandlung im Durch-

F. (weiblich).

Datum	Maske	Hb	Rothe Mill.	Weisse	Blut spec. Gew.
9. 4.		50	4,78	10000	1040
		51	4,97	10200	—
14. 4.		52	5,03	10700	1044
		—	5,06	—	—
19. 4.	1 Std.	—	—	—	—
23. 4.	1 „	—	—	—	—
24. 4.	1 „	—	—	—	—
28. 4.	1 „	—	—	—	—
29. 4.	1 „	—	—	—	—
1. 5.	1 „	—	—	—	—
7. 5.	2 „	—	—	—	—
8. 5.	2 „	—	—	—	—
9. 5.	1 „	—	—	—	—
12. 5.	$1^1/_2$ „	—	—	—	—
13. 5.	$1^1/_2$ „	—	—	—	—
14. 5.		—	6,40	—	—
		—	6,61	—	—
16. 5.	$1^1/_2$ „	—	—	—	—
18. 5.	$1^1/_2$ „	—	—	—	—
19. 5.	1 „	—	—	—	—
20. 5.	1 „	—	—	—	—
21. 5.	$1^1/_2$ „	—	—	—	—
23. 5.	1 „	—	—	—	—
25. 5.	1 „	—	—	—	—
26. 5.	$1^1/_2$ „	—	—	—	—
27. 5.	1 „	—	—	—	—
29. 5.	$1^1/_2$ „	—	—	—	—
30. 5.	1 „	—	—	—	—
1. 6.	1 „	—	—	—	—
3. 6.	1 „	—	—	—	—
4. 6.		55	6,86	10600	1046
		—	6,94	13300	—
5. 6.	1 „	—	—	—	—
6. 6.	1 „	—	—	—	—
9. 6.	1 „	—	—	—	—
10. 6.	1 „	—	—	—	—
11. 6.	1 „	—	—	—	—
19. 6.	Section	—	—	—	—





schnitt 4,96 Mill.; nach einmonatiger Behandlung 6,50 Mill. und nach sechs Wochen 6,90 Millionen. Während der Behandlung war der Hb-Gehalt von 51 auf 55 gestiegen, das specifische Gewicht des Blutes von 1042 auf 1046; die Leukocyten hatten sich nicht so stark vermehrt wie bei Thier D. Während der Behandlung hatte das Thier F von seinem 3250 g betragenden Gewicht 50 g verloren.

Zwei Monate nach Beginn der Behandlung wurde das Thier, das munter war und gut frass, getödtet. Bei der Section ergaben sich an den Lungen keine Veränderungen. Das Knochenmark war in den langen Röhrenknochen Fettmark mit grösseren Inseln von rothem Mark; in den kurzen Knochen fand sich überwiegend rothes Mark.

Die genaueren Zahlen ergiebt die vorstehende Tabelle F.

Nicht so günstig waren die Ergebnisse beim Thier G, einem alten

G. (männlich).

Datum	Maske	Hb	Rothe Mill.	Weisse	Blut spec. Gew.
10. 4.	—	62	5,50	11500	1047
		63	5,70	12200	—
14. 4.	—	55	5,17	9100	1041
		56	5,44	—	—
21. 4.	—	55	5,63	—	—
			5,77	—	—
23. 4.	1 Std.	—	—	—	—
24. 4.	1 „	—	—	—	—
28. 4.	1 „	—	—	—	—
29. 4.	1 „	—	—	—	—
1. 5.	1 „	—	—	—	—
7. 5.	1 „	—	—	—	—
8. 5.	2 „	—	—	—	—
9. 5.	2 „	—	—	—	—
12. 5.	1½ „	—	—	—	—
13. 5.	1½ „	—	—	—	—
14. 5.	—	—	6,39	—	—
			6,66	—	—
16. 5.	1½ Std.	—	—	—	—
18. 5.	1½ „	—	—	—	—
19. 5.	1½ „	—	—	—	—
20. 5.	1½ „	—	—	—	—
21. 5.	1½ „	—	—	—	—
23. 5.	1½ „	—	—	—	—
25. 5.	1½ „	—	—	—	—
26. 5.	1½ „	—	—	—	—
27. 5.	1½ „	—	—	—	—
29. 5.	1½ „	—	—	—	—
30. 5.	1½ „	—	—	—	—
1. 6.	1½ „	—	—	—	—
3. 6.	1½ „	—	—	—	—
5. 6.	1½ „	—	—	—	—
6. 6.	1½ „	—	—	—	—
9. 6.	1½ „	—	—	—	—
10. 6.	1½ „	—	—	—	—
11. 6.	1½ „	—	—	—	—
13. 6.	—	54	5,68	—	—
		55	5,72	—	—
18. 6.	—	58	5,19	18700	1035
			5,27	—	—



Männchen. Vielleicht war das Thier zu alt, vielleicht war es zu ungeberdig, denn es athmete nicht so regelmässig durch die Maske wie die Weibchen. Es hatte schon vor der Behandlung mehr Erythrocyten als diese, im Durchschnitt 5,53 Mill., auch einen höheren Hb-Gehalt, durchschnittlich 55.

Auffällig war es, dass sich am 10. 4. ein Hb-Gehalt von 62 und ein entsprechend hohes specifisches Gewicht des Blutes fand; vier Tage später war Beides erheblich gesunken, ohne dass das Thier einer Behandlung unterworfen wurde. Sollte der Blutverlust bei der ersten Bestimmung so viel ausgemacht haben? Oder schwankt der Hb-Gehalt in uncontrolirbarer Weise? Jedenfalls haben die Erythrocyten diese Schwankung nicht mitgemacht[1]).

Nach dreiwöchiger Maskenathmung fand sich eine Vermehrung der Rothen um etwa 1 Million. Doch sank nach weiteren vier Wochen, trotz dauernder Maskenanwendung, die Zahl der Rothen wieder auf 5,70, war also gegen den Anfang nur wenig erhöht. Eben so zeigte sich keine Hb-Vermehrung.

Dabei hatte das Thier während der Behandlung über 200 g zugenommen. —

Ueberblicken wir die Resultate der Versuche: es fanden sich bei vier mit periodisch erzeugter Dyspnoe behandelten Kaninchen Veränderungen im Blutbilde, die sich in der Zählkammer als eine erhebliche Vermehrung der Erythrocyten, z. Th. auch der Leukocyten darstellen. Dabei zeigte das Blut eine Erhöhung seines specifischen Gewichtes, nicht aber das Serum. Der Hb-Gehalt war langsam gestiegen.

Ganz ähnliche Veränderungen, wie Kuhn bei seinen Patienten und ich bei meinen Thieren fand, sind schon lange als Folge eines Aufenthaltes im Höhenklima bekannt. Mit Recht macht Grawitz darauf aufmerksam, dass man auseinander halten muss

1. ob bei längerem Aufenthalt im Gebirge eine Steigerung der Blutbildung eintritt;

2. ob der Organismus auf eine Verminderung des O_2-Gehaltes der Luft mit einer dieser Verringerung parallel gehenden, sofortigen Steigerung der Blutzellenbildung reagirt.

Für den Vergleich mit meinen Versuchen kommt nur die erste Frage in Betracht; denn wir haben nach Anwendung der Maske zwar einige Male acute Veränderungen im Blutbilde gefunden, doch waren sie im Vergleich zu den allmählich auftretenden Veränderungen unbedeutend und später haben wir auf acute Veränderungen nicht mehr gefahndet.

Schon Kuhn hatte die Wirkung seiner Maske mit der des Höhenklimas in Parallele gestellt und es spricht vieles dafür, dass es sich um ähnliche Vorgänge handelt. Allerdings kann dann nicht das Höhenklima als Ganzes die Ursache der bekannten Veränderungen sein.

Ueber die im Höhenklima auftretende Blutveränderung sind sechs verschiedene Theorien aufgestellt worden:

1) Nachtrag bei der Correctur: Vergl. H. P. T. Oerum, Deutsche med. Wochenschr. 1908. No. 28.



1. es handelt sich um eine Neubildung von Erythrocyten [P. Bert, Viault, Miescher];

2. die Lebensdauer der Erythrocyten ist verlängert [A. Fick];

3. das Blut wird eingedickt [Grawitz];

4. es kommt zu einer Ueberfüllung des Capillarkreislaufs [N. Zuntz];

5. es wird Plasma aus den Blutgefässen in die Umgebung gepresst [G. v. Bunge];

6. die Zählkammer ist nicht constant, sondern vom Luftdruck abhängig [A. Gottstein].

Wenn man diese Theorien auf die Wirkung der Saugmaske und meiner Maske beziehen will, so muss die letztgenannte Theorie wegfallen. Für das Gebirge möchte ich ihr nicht jede Bedeutung absprechen. Meist wird aber nur betont, dass sich die Kammerhöhe durch den Luftdruck ändern kann. Es scheint mir aber auch beachtenswerth, dass sich die Erythrocyten bei geringerem Luftdruck in der gleichen Verdünnungsflüssigkeit wahrscheinlich schneller zu Boden senken und so beim Zusammensetzen der Kammer ein Fehler zu Stande kommt. Ob hierüber schon Versuche angestellt sind, ist mir nicht bekannt.

Jedenfalls kommen barometrische Schwankungen für meine Versuche nicht in Betracht, denn sie wurden stets in demselben Laboratorium bei annähernd gleicher Temperatur gemacht.

Auch gegen die Theorie von Grawitz sprechen meine Versuche, denn es ist sehr unwahrscheinlich, dass das Blut durch täglich einstündige Maskenathmung dauernd eingedickt werden sollte. Im Gegentheil, bei der Maskenathmung ist die Wasserabscheidung durch die Lunge eher herabgesetzt, denn es sammelt sich in der Maske bald Condenswasser an, so dass das Thier eine verhältnissmässig gesättigte Luft einathmet. Uebrigens sprechen gegen die Eindickungstheorie auch die Untersuchungen, die A. Plehn an Menschen und Thieren, die starkem Dursten ausgesetzt waren, gemacht hat.[1]) Er fand in exacten Versuchen, dass das Blut in seinem Wassergehalt sehr constant blieb.

Bei einer Eindickung durch Wasseraustritt müsste man auch eine Erhöhung der Serumconcentration finden und ein der Eindickung parallel gehendes Ansteigen des Hb-Gehaltes. Nun haben wir auch bei starker Vermehrung der Erythrocyten das specifische Gewicht des Serums auf seinem Normalwerthe gefunden; andererseits hält die Vermehrung des Hb-Gehalts mit dem Wachsen der Erythrocytenzahl durchaus nicht gleichen Schritt, sie hinkt erheblich nach. Z. B. entsprach nach sechs Wochen Maskenathmung beim Thier F einer Vermehrung des Hb-Gehaltes um 8 pCt. eine Vermehrung der Erythrocytenzahl um 39 pCt.! und bei Thier D einer nach sieben Wochen vorhandenen Erythrocytenvermehrung um 32 pCt. eine Hb-Vermehrung von 22 pCt.

Gegen die Anwendung der Theorien von Zuntz und v. Bunge auf meine Versuche lässt sich einwenden, dass es nicht leicht zu denken ist, weshalb eine relative Vermehrung der Rothen durch Plasmaaustritt oder eine abnorme Vertheilung im Blutgefässsystem während der doch recht

1) A. Plehn, Die Wasserbilanz des Blutes. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 91.



kurzen Maskenathmung sich dann zu einem dauernden Zustand ausbilden soll. Gegen eine Ueberfüllung des Capillarkreislaufs spricht auch die Thatsache, dass ich in dem Capillarblut des Rückens und in der Ohrrandvene fast übereinstimmende Resultate fand. Bei den acuten, beim Uebergang in's Höhenklima auftretenden und auch von Kuhn beobachteten Veränderungen mag trotzdem eine Verdrängung von Blut in den Capillarkreislauf oder Plasmaaustritt eine Rolle spielen.

Da beim Menschen häufige Venenpunctionen sich mit Rücksicht auf die Psyche der Patienten verbieten, hat Kuhn seine Zählungen wohl meist am Capillarblut gemacht. Dort fand er ganz acute, erhebliche Erythrocytenvermehrungen schon nach zweistündiger Maskenathmung. Wir dagegen konnten selbst nach forcirter Anwendung unserer Maske im Venenblut keine erhebliche acute Zunahme finden. Nur einmal erhielt ich bei Thier B eine Zunahme um $1^1/_4$ Millionen nach $1^1/_2$stündiger Athmung, doch entsprach ihr nicht einmal eine Zunahme des Hb, so dass es sich vielleicht um einen Zufallsbefund handelt.

Fick's Theorie rechnet mit einer vermehrten Lebensdauer der Erythrocyten im Gebirge. Sie dürfte schwer zu erweisen oder zu widerlegen sein, da wir noch keine Mittel besitzen, um das Alter von Blutkörperchen zu bestimmen.

Am wahrscheinlichsten scheint mir die Neubildungstheorie zu sein; für sie spricht das oben erörterte langsame Anwachsen des Hb-Gehaltes, für sie auch das von mir oft beobachtete Auftreten von wenig gefärbten Erythrocyten. Dass man keine kernhaltigen Rothen findet — es wurde nur einige Male von uns danach gesucht — spricht nicht gegen Neubildung.

Denn bei dem Ersatz zu Grunde gegangener Erythrocyten, der bei wirksamer Anaemiebehandlung und nach Schwarzwasserfieber, oft ganz rapide vor sich geht, wo es sich also sicher um eine Neubildung handelt, findet man recht spärlich Normoblasten. Während also das Fehlen von Normoblasten nicht gegen die Neubildungstheorie spricht, kann ich das Verhalten des Hb grade als eine bedeutende Stütze dieser Theorie anführen.

Auffallend an meinen Resultaten ist das Verhalten des Gewichts der Thiere. Es ist ja bekannt, dass Kaninchen beim Uebergang von der Winter- zur Sommerfütterung in ihrem Gewicht etwas zurückgehen, merkwürdig ist aber, dass Thier D, welches am Meisten auf die Maskenathmung mit Erythrocytenvermehrung reagirt hat, die grösste Gewichtsabnahme zeigt; das Thier F hatte geringere Erythrocytenvermehrung und dabei nur 50 g verloren. Dagegen hat Thier G, bei dem die Maskenathmung nach anfänglichem geringen Erfolge resultatlos blieb, über 200 g zugenommen. Kuhn hat bei der Anwendung seiner, ja principiell verschiedenen Maske dagegen Gewichtszunahme beobachtet.

Zum Schluss möchte ich noch eine Beobachtung anführen, die ein französischer Arzt, Dr. Monneyrat, in einer Mittheilung an die Akademie der Wissenschaften veröffentlicht hat.[1]) M. fand, dass ein

1) Citirt nach de Parville, Annales polit. et littéraires. 1907.



Mensch mit 5,2 Millionen rothen Blutkörperchen nach achttägiger Automobilfahrt 6,7 Millionen aufwies; der Hb-Gehalt war von 98 auf 102 pCt. gestiegen.

Wenn sich die etwas unwahrscheinlich klingende Mittheilung weiter bestätigt, so hätten wir schon vier Wege, eine Erythrocytenvermehrung zu erzeugen: Automobilfahrten, Höhenaufenthalt, Kuhn'sche Saugmaske, künstliche Dyspnoe. Es ist sehr wohl möglich, dass bei diesen vier Methoden dasselbe wirksame Princip im Spiele ist; doch lassen sich hierüber bisher nur Hypothesen aufstellen.

Zusammenfassend möchte ich sagen: Es ist schon lange bekannt (Naunyn 1872), dass bei vielen mit Erschwerung der Circulation oder Respiration einhergehenden Erkrankungen sich Erythrocytenvermehrungen finden. Infolge ständiger Dyspnoe findet sich Polyglobulie bei Asthma, Emphysem, gewissen Herzfehlern. Aber auch durch periodisch wiederholte, künstlich erzeugte Dyspnoe konnte ich bei Kaninchen Erythrocytenvermehrung hervorrufen. Bei einer Anzahl von Thieren erhielt ich nach längerer Behandlung Veränderungen im Blutbild, die sich im Zählapparat als eine Vermehrung der Rothen bis zu 39 pCt. (Thier F), der Weissen bis zu 77 pCt. (Thier D) darstellten. Zugleich trat eine Vermehrung des Hb-Gehaltes bis zu 22 pCt. (Thier D) auf, die aber hinter der entsprechenden Erythrocytenvermehrung zurückblieb. Es handelt sich wahrscheinlich nicht um eine scheinbare, sondern um eine wirkliche Vermehrung. Doch liess sich dies mit den angewandten Methoden nicht beweisen. Die kostspielige Bestimmung des Gesammthaemoglobins konnte ich nicht ausführen.

Als Ursache der Veränderungen nehme ich nicht eine Lungenhyperaemie, sondern einen durch die periodisch stark verminderte O-Spannung auf das Knochenmark ausgeübten Reiz an.

Die heilende Wirkung der Hyperaemie ist allgemein anerkannt; ob aber die Erythrocytenvermehrung ein Vortheil für den Organismus ist, scheint mir fraglich.

XLI.

Aus der inneren Abtheilung des städt. Luisenhospitals zu Dortmund.
(Chefarzt: Privatdocent Dr. Volhard.)

Ueber die Beeinflussung des systolischen und diastolischen Blutdrucks durch Genuss alkoholischer Getränke verschiedener Concentration.

Von

Dr. med. **M. John,**

Secundärarzt der Abtheilung.

(Hierzu Tafel VI, VII und VIII.)

Die vorliegenden Versuche sind angestellt, um Aufschluss darüber zu gewinnen, in welcher Weise der Alkohol etwa in der gleichen Menge und Concentration, wie er im täglichen Leben in Form von Bier von durchaus noch als mässig Geltenden genossen wird, den Blutdruck zu beeinflussen im Stande ist. Ich habe daher zu ermitteln versucht, wie $1^1/_2$ Liter einer 3proc. alkoholischen Flüssigkeitsmenge, innerhalb einer Stunde getrunken, auf das Verhalten des Blutdrucks einwirken. In vielen Fällen habe ich aber auch die Wirkung einer 6proc. alkoholischen Flüssigkeitsmenge von $1^1/_2$ Liter einer vergleichenden Prüfung unterzogen, oder den Alkohol in concentrirter Form, natürlich in geringerer Menge, als Cognac oder Schnaps oder als letzteren Getränken etwa entsprechend verdünnten Aethyl-Alkohol verabreicht. Dabei bin ich mir von vornherein bewusst gewesen, dass die durch unblutige Messungen des systolischen und diastolischen Druckes am Oberarm des Menschen gewonnenen Zahlen nur mit äusserster Vorsicht gedeutet werden dürfen, wenn ich auch nicht die in einer überaus kritischen Abhandlung von O. Müller niedergelegten Bedenken gegen die Verwerthung der Messungsresultate theilen kann. Auf einige der an sich gewiss zu beachtenden Einwände O. Müller's möchte ich gleich hier kurz eingehen, da sie mir doch in ihrer Tragweite eingeschränkt werden zu können scheinen.

Eine Erörterung darüber, ob wir in der That mit der v. Recklinghausen'schen Methode den wirklichen diastolischen Druck bestimmen können, glaube ich mir ersparen zu dürfen, da diese Frage lediglich auf experimentellem Wege endgültig zu entscheiden sein wird. Es genüge darauf hinzuweisen, dass wir bei hinreichend ausgebildeter Technik in der Lage sind, klinisch sehr wohl verwerthbare Anhaltspunkte zu gewinnen. Indes würden wir selbst aus Druckmessungen, welche die thatsächlich in der Arterie z. B. unter Einfluss von Alkohol sich abspielenden Druckschwankungen absolut genau wiedergeben, noch keine

Schlussfolgerungen auf die Wirkung des Alkohols ziehen dürfen, wenn die Armarterien schon für gewöhnlich so rasch aufeinander folgenden Kaliberschwankungen unterworfen wären, wie sie O. Müller bei seinen plethysmographischen Messungen beobachtet hat. Dass Blutdruckschwankungen im Verlauf des Tages und bei äusseren psychischen Einflüssen irgend welcher Art vorkommen können, dass dieselben namentlich bei den ersten Messungen am deutlichsten zu Tage treten, darauf ist von vielen Seiten hingewiesen worden. Aber diese Schwankungen fallen, wie ich mich oft genug überzeugen konnte, nach hinreichender Gewöhnung an den Messungsvorgang bei fortlaufenden Messungen, nur klein aus (ausgenommen bei Arteriosklerotikern). Dagegen sind bei denselben Personen unter Einfluss von Alkohol, Nicotin mehr oder minder erhebliche, oft ganz charakteristische Druckschwankungen zu verzeichnen.

Wie steht es indes mit der Frage, die in ihrer Wichtigkeit von v. Recklinghausen bereits gewürdigt und von O. Müller wieder ganz besonders für die geringe Verwerthbarkeit der Blutdruckmessungen eingehend discutirt wurde, nämlich: Ist es überhaupt gestattet, zahlenmässig Grösse und Schwankung der Amplitude zu verwerthen bezw. zu Vergleichen heranzuziehen, wenn wir nicht einigermaassen genau die sogenannte Weitbarkeit der Gefässe sowohl des Armes wie des ganzen Körpers abzuschätzen in der Lage sind? Nun, einige Anhaltspunkte für die Abschätzung der Weitbarkeit der Armgefässe zu gewinnen, dürfte möglich sein unter Berücksichtigung der 3 von v. Recklinghausen aufgestellten Sätze: „1. Bei gleichbleibendem Druck wird mit wachsendem Gefässtonus die relative Inhaltszunahme (Weitbarkeit der Arterien) kleiner, bei abnehmendem Gefässtonus grösser. 2. Blutdrucksteigerung pflegt intra vitam mit einer Vermehrung des Gefässtonus Hand in Hand zu gehen. Hierbei wird höchstwahrscheinlich die relative Inhaltszunahme kleiner. Blutdrucksenkung dürfte die entgegengesetzten Veränderungen zur Folge haben. 3. Im Alter und bei Arteriosklerose wird vermuthlich die relative Inhaltszunahme vermindert. Bei Ausbildungen von Aneurysmen kann sie auch vermehrt sein." Indes ist auch hier, soweit eine Aenderung des Tonus für eine Aenderung der Weitbarkeit (relative Inhaltszunahme) verantwortlich gemacht werden soll, zu bedenken, dass graduelle Unterschiede in der Stärke des Tonus bestehen können und dass die relative Inhaltszunahme unter Umständen innerhalb unbedeutender Schwankungen desselben unverändert bleiben kann. Für die Wahrscheinlichkeit dieser Annahme wäre eine bereits von Klemperer gemachte Beobachtung anzuführen, die an dieser Stelle noch durch ein Beispiel bestätigt werden soll. Wurde der linke Arm einer meiner Versuchspersonen in kaltes Wasser getaucht, so stiegen die vor dem Eintauchen constatirten Blutdruckwerthe 162 (92) cm H_2O auf 192 (100) cm H_2O an, die Amplitude also von 70 auf 92 cm H_2O. Eine Vermehrung des Füllungszuwachses ist hierbei wohl nicht anzunehmen, denn unter Einfluss der kühlen Temperatur dürften sich die Armgefässe kaum erweitern. Demnach ist hier die Vergrösserung der Amplitude nur einer Erhöhung des Tonus zuzuschreiben.

Aber selbst wenn die Möglichkeit, die Weitbarkeit der Armgefässe



abzuschätzen, in vollem Umfange bestände, so wäre damit die Verwendbarkeit der Amplitude als Maassstab für die Grösse des Schlagvolumens nicht gerechtfertigt. Denn die Weitbarkeit der Summe aller Gefässe bleibt in jedem Falle noch ein unbestimmbarer Factor. Die Körpergefässe sind ja bekanntlich zur selben Zeit durchaus nicht immer gleichmässig dem Blutstrom geöffnet, können sich vielmehr gerade entgegengesetzt verhalten, wie z. B. eine Reaction im Gefässgebiete des Splanchnicus die umgekehrte Reaction im peripheren Gefässgebiete zur Folge haben kann.

Die Kenntnis dieser Thatsachen wird uns jedenfalls vor einseitiger Beurtheilung der Messungsergebnisse bewahren und uns zu bedenken geben, dass eine Aenderung in der Grösse der Amplitude der Arteria bracchialis auf sehr verschiedene Weise zu Stande kommen kann, worauf besonders R. von den Velden in seiner Habilitationsschrift „Coordinationsstörungen des Kreislaufes" hinweist. Dafür wird beispielsweise in dem einen Falle eine ganz local bedingte active Aenderung des Lumens oder des Tonus der Armgefässe verantwortlich gemacht werden müssen, ein anderes Mal eine Aenderung der Circulation im Splanchnicusgebiet, ein drittes Mal gar eine Aenderung der gesammten Circulation in Folge von schwerer Alteration der Herzthätigkeit. Gestattet aber das Thierexperiment die eine oder die andere Möglichkeit einzuengen, erfahren wir z. B. durch Kochmann's Untersuchungen, dass die durch Alkohol bedingten Blutdruckänderungen auf Grund einer Beeinflussung des Gefässnervensystems des Splanchnicusgebietes zu Stande kommen, jedenfalls nicht durch Alteration der Herzthätigkeit, so sind durch Kenntniss dieser Thatsachen die beim Menschen gewonnenen Messungsergebnisse unserem Verständniss schon weit näher gerückt.

Noch von einem anderen Gesichtspunkte aus muss es als lohnende Aufgabe betrachtet werden, zu ermitteln, ob und welche Aenderungen des Blutdruckes in der Art. bracch. unter dem Einfluss von Alkohol oder Nicotin zu constatiren sind, selbst wenn die Unmöglichkeit besteht, diese Aenderungen bezüglich ihrer inneren Ursache genau analysiren zu können. Denn sobald auch nur an der Art. bracch. Blutdruckänderungen erheblicheren Grades, wie sie normaler Weise erwartet werden dürfen, zu registriren sind, muss doch wohl eine Alteration des ganzen Kreislaufs angenommen werden. Und für das Verständnis der Frage, wie weit Alkohol oder Nicotin als ein zu Arteriosklerose prädisponirendes Moment in Betracht zu ziehen sind, ist es immerhin wichtig zu wissen, ob und mit welcher Gesetzmässigkeit unter der Einwirkung der genannten Gifte bei fortlaufenden Messungen Schwankungen des Blutdruckes (in der Arteria bracchialis) zu verzeichnen sind. Denn fortgesetzte Blutdruckschwankungen können an sich durch den mechanischen Effect eine Schädigung der Gefässwand bedingen, wie ja auch neuerdings zu den ätiologischen Momenten der Arteriosklerose das Auftreten häufiger Blutdruckschwankungen (in Folge fortgesetzter psychischer Erregungen) zugerechnet wird. Es dürfte also nach dem Nachweis solcher Blutdruckschwankungen unter dem Einfluss von Alkohol und Nicotin das Zustandekommen der Arteriosklerose bereits verständlich sein, ohne dass noch eine directe Schädigung der musculären Elemente durch die Gifte nachgewiesen werden müsste.



Um nun die Einwirkung einer schwach alkoholhaltigen Flüssigkeitsmenge beispielsweise von $1^1/_2$ Liter auf den Blutdruck bezw. den der Alkoholcomponente zuzuschreibenden Antheil an sich kennen zu lernen, musste zunächst auseinandergehalten werden, in welchem Umfange die Zufuhr eines derartig grossen Flüssigkeitsquantums an und für sich Blutdruckschwankungen hervorzurufen im Stande ist.

Ich liess daher in jedem Falle in einem Vorversuche $1^1/_2$ Liter Wasser trinken, und dann erst reichte ich den Alkohol in der oben angegebenen Form. Es erschien mir dies um so nothwendiger, als die Versuche, die Einwirkung einer bestimmten Flüssigkeitsmenge auf den Blutdruck durch Messung desselben festzustellen, noch keineswegs sehr zahlreich sind.

Meine Versuche gestalteten sich also im Einzelnen folgendermaassen: Nachdem die Versuchspersonen durch mehrfache an verschiedenen Tagen bei Bettruhe vorgenommene Messungen zuletzt annähernd constante Blutdruckwerthe aufwiesen, wurde an einem bestimmten Tage in Abständen von 10—30 Minuten durch 4—5—6 Stunden, also den ganzen Vormittag hindurch, fortlaufend der systolische und diastolische Druck stets 2 bis 3 mal hintereinander gemessen. Am nächsten oder einem der nächsten Tage wurden früh nüchtern $1^1/_2$ Liter Wasser gegeben, nachdem vorher an drei, mindestens aber zwei verschiedenen Zeiten durch mehrfach hintereinander erfolgende Messungen der Ausgangsdruck festgestellt worden war. Dann wurde in möglichst nahen Abständen 5—6 Stunden lang fortlaufend weiter gemessen. In der gleichen Weise ging ich vor bei der Darreichung der eigentlichen Versuchsflüssigkeit (Wasser + reiner Aethylalkohol + Himbeersaft). Bemerkt zu werden verdient, dass für gewöhnlich die ersten 5 Stunden, von Beginn des Versuches an gerechnet, nichts genossen werden durfte. In dieser Maassnahme könnte vielleicht eine mit den Gepflogenheiten des täglichen Lebens in Widerspruch stehende Willkür erblickt werden, indem hier in der Regel der Alkohol nicht in nüchternem Zustande genossen wird. Meine Versuchsanordnung wurde indess von anderen mir wichtiger erscheinenden Gesichtspunkten aus gegeben. Die Zuführung einer ganz bestimmten Flüssigkeitsmenge sollte gleichzeitig als Diureseversuch Verwerthung finden, und deshalb schien mir die Zuführung fester Speisen schon bald nach Verabreichung der Flüssigkeit nur die Resorption derselben zu verzögern und die Diurese auch uncontrolirbar beeinflussen zu können.

Bezüglich der Technik und aller Einzelheiten, die bei den mit dem v. Recklinghausen'schen Tonometer ausgeführten Messungen zu beobachten sind, darf ich wohl auf früher Gesagtes verweisen. Die gefundenen Werthe sind in Curven eingetragen, und zwar ist immer der systolische und diastolische Blutdruck, der Pulsdruck, der Blutdruckquotient, sowie die Pulsfrequenz vermerkt. In den meisten Curven ist oberhalb des systolischen Druckes auch die Grösse der Oscillationen eingezeichnet und am Fusspunkte der Curve die zugeführte Flüssigkeitsmenge, ferner die Grösse der Urinabsonderung mit dem jedesmaligen specifischen Gewicht desselben. Das Eintragen der zugeführten und abgesonderten Flüssigkeitsmenge auf die Curve dient eigentlich nur zur



Ergänzung der Messungsresultate, um verfolgen zu können, ob gewisse Abweichungen in der Flüssigkeitsausscheidung auch von einem ganz bestimmten abweichenden Verhalten der Blutdruckwerthe gefolgt sind. Ausserdem handelte es sich im Interesse anderer Versuche, die Gegenstand einer anderen Zusammenstellung werden sollen, noch darum, möglichst ausgedehnte Erfahrungen über Verlauf und Dauer normaler und pathologischer Trinkdiuresen zu gewinnen. Schon aus diesem Grunde hatte sich auch bei den vorliegenden Versuchen eine genaue Registrirung der Ausscheidungsdauer der innerhalb einer Stunde aufgenommenen Flüssigkeitsmenge von $1^1/_2$ Litern als wünschenswerth erwiesen.

Noch ein Wort darüber, warum ich den sogenannten Strasburger-schen Blutdruckquotienten für die einzelnen Blutdruckwerthe ausgerechnet und eingezeichnet habe. Ich will damit keinen Maassstab für die Grösse des Schlagvolumens oder die Herzarbeit aufgestellt haben, was ich für ebenso unzulässig halten würde wie z. B. O. Müller, der zur Beurtheilung der Herzarbeit schon eher die Verwerthung der Formel: A-F (Amplitudenfrequenzproduct) $= \frac{\text{Sec. Vol.}}{\text{Weitbarkeit}}$ zulassen würde. Aber nach Strasburger's Untersuchungen scheinen in diesem Quotienten die Ausdehnungsverhältnisse der Arterien bei einem bestimmten Minimaldruck auf einen gewissen Füllungszuwachs hin Berücksichtigung zu finden. Und das Verhältniss von Pulsdruck zum Maximaldruck ist nach seinen Darlegungen so lange als ein annähernd constantes anzusehen, als sich der Füllungszuwachs des Gefässes nicht erheblich ändert, allerdings — muss hinzugesetzt werden — auch nicht der Tonus. Demnach müsste Aussicht vorhanden sein, bei gleichbleibendem Tonus Aenderungen in der Blutfüllung der Armgefässe mit Aenderungen des Blutdruckquotienten zusammenfallen zu sehen. Und in der That kann in Fällen, wo nicht nur der Pulsdruck, sondern auch der Blutdruckquotient klein ist, z. B. im Collaps, eine geringe Füllung der Armgefässe mit Fug und Recht angenommen werden.

Aus den Curven ist ersichtlich, dass die den Blutdruckquotienten darstellende Linie weniger ausgesprochene Schwankungen aufweist, wie die dem Maximal-Minimal- und Puls-Druck entsprechende, und dass erhebliche Schwankungen im Blutdruckquotienten nur bei hochgradigen Aenderungen in der Circulation, die gleichzeitig auch eine veränderte Füllung in den Armgefässen bedingt, zu bemerken sind.

Um für meine Fälle den Spielraum der Subjectivität möglichst einzuschränken und um ganz unabhängig von bereits früher vorgenommenen Blutdruckmessungen und Untersuchungen zu irgend einem Ergebniss gelangen zu können, unterzog ich die Literatur über experimentelle Beeinflussung des Herzens und Gefässystems durch Alkohol erst nach Beendigung meiner Versuche einer Durchsicht, wobei ich nur Messungen des systolischen, nicht auch des diastolischen Druckes vorliegend fand.

Versuche.

I. Heinrich S., 23 Jahre, bis auf vereinzelte epileptische Anfälle stets gesund gewesen. Keine nachweisbaren Organerkrankungen, insonder-



heit Herz und Gefässsystem ohne feststellbare krankhafte Veränderungen. Kein Alkoholabusus.

Die am 18. 9. 07 vorgenommene fortlaufende Messung [Tafel VI, Curve 1[1])] ergiebt für die Werthe s, d, P, A, Q[2]) fast gerade, fortlaufende Linien, mit anderen Worten geringe Schwankungen, welche für s = 6 cm, für d = 10 cm, für A = 8 cm H_2O und für Q = 0,4 betragen.

Am 20. 9. erhielt Patient nüchtern $1\frac{1}{2}$ Liter Wasser (Tafel VI, Curve 2). Während der Aufnahme der Flüssigkeit und einige Minuten nach beendeter Aufnahme derselben steigt s etwas an, im Ganzen um 10 cm, um bald wieder zur Norm abzufallen; ähnlich verhält sich d, dementsprechend auch A und Q. Jedenfalls sind hier schon grössere Schwankungen sichtbar wie in der vorigen Curve; bei A bis fast um 20 cm H_2O, bei Q um 0,8. Etwa 4 Stunden nach Aufnahme der Flüssigkeit sind 1600 ccm im Urin ausgeschieden.

Am 21. 9. erhielt Patient nüchtern $1\frac{1}{2}$ Liter einer 3 proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade (Tafel VI, Curve 3). Bald nach Einnahme derselben, am deutlichsten ausgesprochen eine halbe Stunde darnach, ein Absinken von d um etwa 12 cm H_2O bei gleichbleibendem s, in Folge dessen Grösserwerden von A um 12 cm H_2O, Ansteigen von Q um 0,1, gleichzeitig Erhöhung von P und Grösserwerden der Oscillationen, von 4 Theilstrichen am Tonometer auf 5. Puls fühlte sich sehr voll und kräftig an. Etwa eine Stunde später, also $1\frac{1}{2}$ Stunden nach Aufnahme der Flüssigkeit ist s bei wieder bis zum Ausgangswerth ansteigendem d etwas gesunken, gleichzeitig auch A. Es sind 1800 ccm Flüssigkeit (durch den Urin) ausgeschieden.

Tafel VI, Curve 4, 5, 6 veranschaulicht das Verhalten des Blutdruckes unter dem Einfluss einer bestimmten Menge (150 ccm) 36 proc. Cognac, 40 proc. Branntwein oder reinen mit Wasser auf eine Concentration von 45 pCt. verdünnten Aethylalkohols. Hier finden sich weit erheblichere Schwankungen wie unter dem Einfluss von $1\frac{1}{2}$ Liter 3 proc. alkoholischer Flüssigkeit und zwar hochgradiger bei Cognac und Branntwein, wie bei dem reinen Aethylalkohol. Die Schwankungen kommen zum Ausdruck in einem starken Absinken von s, bei Branntwein um 25—30 cm H_2O unter den Ausgangswerth, bei Cognac nach vorübergehendem Ansteigen um 10 cm H_2O in einem darauffolgenden Absinken um 22 cm H_2O unter den Ausgangswerth, während d in beiden Fällen nur um etwa 10 cm H_2O absinkt. Dementsprechend Kleinerwerden von A. In Q nur geringere Aenderungen; P erhöht, Grösse der Oscillationen nicht beeinflusst. Dasselbe Verhalten, nur nicht so stark ausgesprochen, auch unter Einfluss von reinem Aethylalkohol.

II. Albert N., Eisenarbeiter, 42 Jahre. Wegen rechtsseitiger Radialislähmung in Behandlung. Sonst ohne nachweisbare Veränderungen der Organe. Auf Grund der Blutdruckmessung Verdacht auf Arteriosklerose.

---

1) Da unter jeder weiteren Versuchsreihe die Bezeichnung Curve 1, 2 etc. wiederkehrt, ist auf den Tafeln der besseren Uebersichtlichkeit wegen den einzelnen Curven die Nummer der Versuchsreihe I, II etc. vorgedruckt.

2) s = systolischer Blutdruck, d = diastolischer Blutdruck, P = Pulsfrequenz, A = Amplitude (Pulsdruck), Q = Blutdruckquotient.



Starker Potator, 1/4—1/2 Liter Schnaps und 1 1/2 Liter Bier täglich. Raucher.

Tafel VI, Curve 1 bringt die Werthe für die fortlaufende Messung, die grössere Schwankungen aufweisen wie bei der vorigen Versuchsperson, für s um 8, für d um 15, für A um 20 cm H_2O und für Q um 0,12. P zwischen 60 und 72. Sehr wahrscheinlich sind diese sozusagen schon in der Norm auftretenden ziemlich erheblichen Blutdruckschwankungen der Ausdruck einer im Uebrigen nicht nachweisbaren durch den Potus bedingten Arteriosklerose.

Noch deutlicher zu beobachtende Blutdruckschwankungen finden sich in Tafel VI, Curve 2, nachdem Patient nüchtern 1 1/2 Liter Wasser getrunken hat. Die Schwankungen betragen hier für s 34, für d 22, für A 30 cm H_2O, für Q 0,14. P zwischen 60 und 72. Während Einnahme der Flüssigkeit leichtes Steigen von s und d, eine halbe Stunde nach beendeter Zufuhr Absinken beider Werthe, am hochgradigsten nach 2 Stunden. Zu dieser Zeit befindet sich d aber über dem Ausgangswerth, A in Folge dessen jetzt erheblich gesunken. 2 1/2 Stunden nach beendeter Flüssigkeitszufuhr Ausscheidung von 2000 ccm Urin.

In Tafel VI, Curve 3 ist die Wirkung von 1 1/2 Liter einer 3 proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade dargestellt. Diese ist hier ähnlich wie bei der vorigen Versuchsperson, allerdings nicht so ausgesprochen, zumal hier für die Bewerthung der Grösse der Blutdruckänderungen die bei dem Patienten schon an und für sich normaler Weise stärker auftretenden Blutdruckschwankungen in Anrechnung bezw. in Abzug zu bringen sind. Der an Alkohol gewöhnte Patient wird offenbar durch denselben nicht in dem Maasse mehr beeinflusst, wie ein noch nicht daran gewöhnter. Jedenfalls ist hier bald nach beendigter Zufuhr ein Ansteigen von A und Q in Folge Absinkens von d, nachher, am ausgesprochensten wieder nach 1 bis 1 1/2 bis 2 Stunden, deutliches Absinken von s und Ansteigen von d, in Folge dessen auch Absinken von A und Q. Zu dieser Zeit die Anfangs 5 Theilstrich grossen Oscillationen nur mehr 3 Theilstrich gross. 3 Stunden nach beendeter Flüssigkeitszufuhr Ausscheidung von 2100 ccm Urin.

Am 18. 9. und 19. 9. (Tafel VI, Curve 4, 5) erhielt Patient je 1 1/2 Liter einer 6proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade, wobei eine ähnliche am 18. 9. übrigens stärker als am 19. 9. ausgesprochene Wirkung zu constatiren war, wie bereits bei der 3proc. alkoholischen Flüssigkeitsmenge. Verhalten der Oscillationen am 19. 9. beachtenswerth. Die Anfangs 4 Theilstrich grossen Oscillationen zur Zeit der grössten Amplitude 5 Theilstrich gross, zur Zeit der kleinsten Amplitude vorübergehend nur 3 Theilstrich. Die Diurese, die schon beim Wasserversuch eine ausserordentlich ausgiebige war, unter Einfluss von Alkohol noch stärker. Am 19. 9. ist z. B. ein Liter mehr ausgeschieden wie eingenommen war.

Das Trinken einer Flasche Moselwein (Tafel VI, Curve 6) bleibt ohne wesentlichen Einfluss auf den Blutdruck. Die Curve zeigt kaum andere Schwankungen wie die der fortlaufenden Messung.

Am 26., 27., 28. 9. (Tafel VI, Curve 7, 8, 9) erhielt N. in einer Zeit von 2 Stunden je 250 ccm 36proc. Cognac, 40proc. Branntwein



resp. 45 proc. Aethylalkohol. Wie bei der vorerwähnten Versuchsperson bleibt auch hier gegenüber den Versuchen mit einer 3 proc. resp. 6 proc. alkoholischen Flüssigkeitsmenge von $1^1/_2$ Liter das gleich nach Einnahme derselben auftretende Anwachsen von A aus, es kommt vielmehr zu einem erheblichen Absinken von A bis um 30 cm H_2O und zwar in Folge von Niedrigerwerden von s bei gleichbleibendem oder sogar geringem Ansteigen von d. A am kleinsten etwa $^1/_2$ bis 1 Stunde, nachdem das letzte Quantum der Versuchsflüssigkeit genommen ist. Am ausgesprochensten sind die erwähnten Schwankungen wieder nach dem Genuss von Cognac; nach Genuss von Branntwein, der allerdings nach Behauptung des Patienten „besser war und nicht so brannte", wie der täglich gewohnte, so wie nach Genuss von Aethylalkohol etwa gleiche Blutdruckänderungen. Bemerkenswerth an diesen Messungen ist die Thatsache, dass die Pulsfrequenz keiner nennenswerthen Steigerung unterlag.

Da bei den folgenden Versuchspersonen Messungen des Blutdruckes nach Genuss von Alkohol in concentrirter Form nicht wiederkehren, ausser zu anderen Zwecken in XVI und XVII, so möchte ich gleich hier hervorheben, dass die Einwirkung des concentrirten Alkohols auf den Blutdruck eine weitgehendere ist als die des stark verdünnten. Allerdings ist die in einer 3 proc. oder 6 proc. alkoholischen Lösung eingeführte Alkoholmenge auch bedeutend geringer als die in 150 resp. 250 ccm einer 40—50 proc. alkoholischen Lösung. Die Alkoholwirkung wird übrigens verstärkt durch die in Cognac oder Schnaps enthaltenen Extractivstoffe, wenigstens waren die Blutdrucksschwankungen gegenüber dem reinen Alkohol bei Cognac in beiden Fällen deutlicher ausgesprochen und bei der ersten Versuchsperson, wo noch keine Gewöhnung an Branntwein vorlag, auch nach Genuss von Branntwein.

Sehr interessant und lehrreich sind die Messungsergebnisse, welche an den beiden folgenden Versuchspersonen gefunden wurden. Diese wurden nämlich den Versuchen in der Reconvalescenz nach einer Pneumonie resp. Erysipel unterzogen und zwar einmal kürzere Zeit, einmal längere Zeit nach Ueberstehen der Infection, mit anderen Worten, das erste Mal zu einer Zeit, wo sich das Herz und Gefässsystem von der stattgehabten Infection noch nicht so gut erholt hatte, wie bei den später unternommenen Versuchen. Letztere wurden kurz vor der Entlassung angestellt, nachdem die an anderer Stelle empfohlene Prüfung des Herz-Gefässsystems durch Heraustretenlassen aus dem Bett schon seit Tagen keine wesentlichen Steigerungen der Pulsfrequenz mehr ergeben hatte. Erwähnt zu werden verdient noch, dass es sich bei dem ersten der beiden um einen Patienten handelte, der bereits zwei Mal eine schwere croupöse Pneumonie durchgemacht hatte und auch diesmal schwerer erkrankt war als der zweite.

III. Franz F., 17 jähriger Lehrling. Vor $1^1/_4$ Jahr, Anfang 1906, zum ersten Mal an schwerer Lungen- und Rippenfellentzündung erkrankt gewesen. Lag bereits vom 7. 2. bis 6. 3. 07 auf der Abtheilung wegen schwerer linksseitiger Unterlappenpneumonie, wo erst am 9. Tage Fieberabfall eingetreten war. Wurde am 30. 5. 07 wegen croupöser Pneumonie des rechten Oberlappens wieder aufgenommen. Am 2. 6. war der rechte

Mittellappen und am 4. 6. auch der rechte Unterlappen befallen, am 7. 6. Entfieberung, seitdem ständig fieberbrei. Nicht nur während der Fieberperiode, sondern auch nachher wurde bei dem Patienten täglich der Blutdruck gemessen, wobei in der Fieberperiode oft ein auffallend kleiner Pulsdruck constatirt werden konnte, der mit Besserung des Zustandes durch Absinken von d wieder grösser wurde.

Eine fortlaufende Messung am 23. 6. (Tafel VI, Curve 1) ergiebt Schwankungen des Blutdrucks, die namentlich von der zweiten Stunde der Messung an nur als sehr geringfügig zu bezeichnen sind.

Nach Zuführung von $1^1/_2$ Liter Wasser am 25. 6. (Tafel VI, Curve 2) waren bis 1 Stunde nach beendigter Flüssigkeitsaufnahme keine nennenswerthen Blutdruckschwankungen aufgetreten, worauf für 2 Stunden die Messungen unterbrochen werden mussten, da Patient eingeschlafen war.

Am 6. 7. (Tafel VI, Curve 3) bekam er $1^1/_2$ Liter einer 3proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade. Schon gegen Ende der Flüssigkeitszufuhr macht sich ein deutliches Absinken von s und Ansteigen von d, in Folge dessen Kleinerwerden von A und Q bemerkbar. Die Aenderungen der Werthe in demselben Sinne werden bei Ansteigen von P und auffallendem Kleinerwerden der Oscillationen am Manometer noch erheblicher, bis d schliesslich überhaupt nicht mehr messbar ist.

Am 30. 7. also $3^1/_2$ Woche später, gleichfalls $1^1/_2$ Liter 3proc. alkoholischer Himbeerwasserlimonade (Tafel VI, Curve 4). Hier zeigte sich ein ganz anderes Verhalten. Bald nach beendeter Flüssigkeitszufuhr Absinken von A und Q in Folge Ansteigens von d bei Gleichbleiben von s; $^1/_2$ bis 1 Stunde später, trotz weiteren leichten Ansteigens von d, wieder Grösserwerden von A nicht ganz bis zum Ausgangswerth, in Folge beträchtlichen Ansteigens von s. P gleichfalls erhöht und Oscillationen grösser wie noch eben zuvor. Dann aber wieder ausgesprochenes Kleinerwerden von A in Folge jähen Absinkens von s und mässigen Abfallens von d. Oscillationen am Manometer wieder kleiner wie Anfangs. 3 Stunden nach Flüssigkeitszufuhr sind 1800 ccm im Urin ausgeschieden.

Im Gegensatz hierzu fallen am nächsten Tage, wo Patient nur $1^1/_2$ Liter Wasser trinkt (Tafel VI, Curve 5), die Blutdruckschwankungen weniger in die Augen, vor allem hält sich s nach vorübergehender anfänglicher Steigerung über dem Ausgangswerth im Uebrigen etwa auf derselben Höhe, während d mässig bis auf 14 cm H_2O ansteigt, so dass A bis zu 14 cm H_2O unter den Ausgangswerth absinkt und zwar etwa 1 Stunde nach beendigter Flüssigkeitszufuhr. P nicht so erheblichen Schwankungen unterworfen und Grösse der Oscillationen so gut wie unverändert. Diurese nicht so ausgiebig wie tags zuvor.

IV. Gustav v. R., 24 Jahre, Arbeiter. Nie krank gewesen. Lag vom 11. 6. bis 31. 7. auf der Abtheilung wegen Erysipel. Erkrankt am 9. 6.; bis 20. 6. Fieber bis 40°, vom 21. 6. ab fieberfrei.

Die fortlaufende Messung am 26. 6. (Tafel VII, Curve 1) lässt im Verhalten von s und d sowie A und Q nur geringfügige Schwankungen erkennen.

Tags darauf, wo Patient $1^1/_2$ Liter Wasser trinken musste (Tafel VII, Curve 2), ebenso unbeträchtliche Schwankungen der Blutdruckwerthe. Denn die während der Flüssigkeitsaufnahme bemerkbare ziemlich erheb-

liche Steigerung von s bei wenig verändertem d und in Folge dessen Grösserwerden von A und Q sind wohl nicht als Ausdruck einer Beeinflussung des Blutdrucks durch die Flüssigkeitszufuhr als solche aufzufassen, vielmehr durch eine andere Ursache bedingt, vielleicht theilweise durch einen thermischen Reiz auf die Magenschleimhaut ausgelöst. Jedenfalls sind mir derartige immerhin beachtenswerthe Steigerungen namentlich des systolischen Druckes bald nach Beginn oder im Verlaufe der Flüssigkeitsaufnahme, wo kaum schon ein Theil zur Resorption gelangt sein konnte, verschiedentlich begegnet, die bei Wiederholung des Versuches, oder, wenn statt des kalten Wassers lauwarmer Thee gereicht wurde, geringfügiger ausfielen, was z. B. bei der folgenden Versuchsperson mit grosser Deutlichkeit zu ersehen ist.

Erhält Patient statt der $1^1/_2$ Liter Wasser $1^1/_2$ Liter einer 6proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade (Tafel VII, Curve 3), so sind sehr starke Schwankungen in s, d, A, Q und P zu bemerken, nicht wie bei den früheren Versuchen im Sinne eines anfänglichen Ansteigens und darauf folgenden Absinkens hauptsächlich der Werthe von s und A, sondern ohne irgend welche Gesetzmässigkeit.

Bei Wiederholung desselben Versuches am 30. 7. (Tafel VII, Curve 4) sind die Schwankungen weit geringer und noch am deutlichsten für s und A im Sinne eines allmählichen Absinkens ausgeprägt.

V. Heinrich Schw., 54 Jahre, Maurer. Arteriosclerose. Täglich $^1/_2$—$^3/_4$ Liter Schnaps zugegeben. Hat schon mehrfach auf der Abtheilung gelegen, einmal wegen acuten Rauschzustandes; wies bei zahlreichen Messungen grosse Schwankungen und Inconstanz der Blutdruckwerthe auf, was deswegen hervorgehoben zu werden verdient, damit die z. B. unter Einfluss von Alkohol sich geltend machenden Blutdruckänderungen auch von diesem Gesichtspunkte aus bewerthet werden können. Für diesen Fall sind die Curven von 2 fortlaufenden Messungen angegeben.

Auf Tafel VII, Curve 1, Schwankungen von s um 30, von d um 24 cm H_2O, auf Tafel VII, Curve 2 von s um 22 und d um 14 cm H_2O. Im Allgemeinen sind aber die Schwankungen von s und d gleichsinnig, so dass A und Q keine so grosse Excursionsbreite aufweisen.

Am 22. 7. trank Patient nüchtern $1^1/_2$ Liter Wasser (Tafel VII, Curve 3). Während der Flüssigkeitsaufnahme und noch $^1/_2$ Stunde nachher Ansteigen von s um 40 cm H_2O, während d nur um 20 cm H_2O ansteigt, dementsprechend A zu dieser Zeit um über 20 cm H_2O erhöht. Eine Stunde nach beendeter Flüssigkeitszufuhr s wieder zum Ausgangswerth gefallen, d noch leicht erhöht. Von da ab Blutdruckwerthe innerhalb derselben Schwankungen, wie an den Tagen zuvor, nur dass hier gegen Mittag zu der Druck höher war wie am frühen Morgen, an den Trinktagen dagegen eine deutliche Tendenz zum Fallen erkennen liess. Hier finden sich also ausgenommen die vorübergehenden Blutdruckänderungen während und bald nach beendigter Flüssigkeitsaufnahme keine charakteristischen Schwankungen.

Am nächsten Tage (Taf. VII, Curve 4) erhielt Patient $1^1/_2$ Liter warmen Thee. Bis auf eine flüchtige Steigerung von s und d gegen



Ende der Flüssigkeitszufuhr keine gröberen Schwankungen der Blutdruckwerthe.

Auf Curve 5 und 6 (Taf. VII) sind die durch $1^1/_2$ Liter einer 3proc. resp. 6proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade verursachten Blutdruckänderungen dargestellt. Beide Curven ohne wesentliche Unterschiede. Charakteristisch ist hier das ständige Absinken von s und d nach vorübergehender anfänglicher Steigerung im Vergleich zu dem schon erwähnten Ansteigen von s im Laufe der Messung auf Curve 1 und 2 (Taf. VII). Immerhin ist die Alkoholwirkung nicht so offenkundig, wie in anderen Versuchen. Der Patient ist offenbar auch sehr an Alkohol gewöhnt. Auffallend ist dagegen an den Alkoholtagen eine die an den Wassertagen bei weitem übertreffende Flüssigkeitsausscheidung.

VI. Friedrich W., 63 Jahre, Brauereibesitzer. Chron. Nephritis, seit $^3/_4$ Jahren Albumen im Urin festgestellt. Seit $1^1/_4$ Jahren kurzathmig und Anfälle von schwerer Athemnoth. Herz erheblich vergrössert. Erhöhter Blutdruck. Angeblich stets mässig im Alkohol gewesen.

Auf Tafel VII, Curve 1, ist das Verhalten des Blutdruckes nach Trinken von $1^1/_2$ Liter Wasser graphisch registrirt, auf Tafel VII, Curve 2, nach Genuss einer gleich grossen alkoholischen Flüssigkeitsmenge. Wesentliche Unterschiede lassen sich nicht herausfinden.

VII. Franz B., 62 Jahre, Arbeiter. Kam am 12. 2. 1907 wegen schwerer Herzinsufficienz in Folge hochgradigen Emphysems auf Station. Gleichzeitig schwere Arteriosklerose. Seit April leidliches Wohlbefinden.

Am 26. 6. (Tafel VII, Curve 1) trinkt Patient $1^1/_2$ Liter Wasser. Dabei kommt es zu anfänglicher Steigerung von s um über 40 cm H_2O gerade am Ende der Flüssigkeitsaufnahme. Auch d ist angestiegen, ebenso A. Etwa $1-1^1/_2$ Stunde später bewegen sich die Werthe mit Ausnahme einer geringfügigen Erhebung von d ungefähr in derselben Höhe wie vor Beginn des Versuches, also abgesehen von der anfänglichen Drucksteigerung keine augenfällige Beeinflussung der Blutdruckwerthe.

Nachdem Patient $1^1/_2$ Liter einer 3proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade getrunken hat (Taf. VII, Curve 2), eine anfängliche, nicht so bedeutende, aber länger andauernde Steigerung von s.

Dagegen ganz anders nimmt sich die Curve 3, Taf. VII, aus nach Genuss von $1^1/_2$ Liter einer 6proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade. Hier ist es zu keiner Drucksteigerung gekommen, vielmehr bei nur wenig schwankendem d zu einem continuirlichen Absinken von s um 36 cm H_2O. Infolgedessen fällt auch A um über 30 cm H_2O unter den Ausgangswerth, während z. B. in Taf. VII, Curve 1, überhaupt kein und in Taf. VII, Curve 2, nur ein geringes (10 cm H_2O) Abfallen unter den Ausgangswerth zu constatiren gewesen war. 1—2 Stunden nach beendeter Flüssigkeitsaufnahme sind die angedeuteten Aenderungen am stärksten ausgesprochen.

VIII. Philipp S., 47 Jahre, Kaufmann. Potator. Erlitt vor 1 Jahr zum ersten Male, vor 4 Wochen zum zweiten Male je einen leichten Schlaganfall. Hoher Blutdruck, Anfangs über 300 cm H_2O. Im Urin Spuren von Albumen und Cylinder. Am 10. 1. Aufnahme, am 15. 1.



wieder unbedeutender Schlaganfall, am 12. 2. Entlassung und Anfang April in Folge eines erneuten Schlaganfalles ad exitum gelangt.

Ueber Tafel VIII, Curve 1 — fortlaufende Messung — ist nicht viel zu sagen.

Curve 2 und 3, Tafel VIII, giebt die Blutdruckschwankungen wieder, nachdem Patient je $1^1/_2$ Liter Wasser zu sich genommen hatte. Ein nennenswerther Unterschied ist nur im Verhalten von A zu finden, welches bei dem letzten Wasserversuch grössere Schwankungen aufweist wie bei dem ersten. Dass in beiden Fällen eine weit geringere Diurese zu verzeichnen ist wie sonst, will ich nur erwähnen, aber an dieser Stelle die Ursache hierfür keiner Besprechung unterziehen.

Die Alkoholwirkung auf den Blutdruck ist in einem zwischen beiden Wasserversuchen angestellten Alkoholversuch — $1^1/_2$ Liter einer 3proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade — auf Tafel VIII, Curve 4, graphisch dargestellt. Hier sind deutlich ziemlich beträchtliche Schwankungen von s bei geringfügigem Abfallen von d zu erkennen, weiterhin auch vorübergehende Steigerung von A um über 20 cm H_2O über den Ausgangswerth hinaus, Steigerung von P von 68 bis 84, Grösserwerden der Oscillationen und endlich eine bei weitem ausgiebigere Flüssigkeitsausscheidung, wie bei der Verabreichung der gleichen Menge Wassers.

Im Folgenden will ich in aller Kürze einige weitere Messungsergebnisse erwähnen, aber auf die Wiedergabe der Curven, sowie auf Besprechung der Blutdruckverhältnisse bei fortlaufenden Messungen und nach Trinken von Wasser verzichten.

IX. Wilhelm B., 39 Jahre, Kaufmann. Chronische Nephritis mit geringen Eiweissmengen ohne erhebliche Blutdrucksteigerung. 180 (110) cm H_2O. Geniest täglich nur mässige Alkoholmengen, starker Raucher. Unter Einfluss von $1^1/_2$ Liter einer 3proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade Anfangs Sinken von d bis um 20 cm H_2O, später auch von s gleichfalls bis um 20 cm H_2O, also vorübergehende Vergrösserung von A. Steigerung der Pulsfrequenz von 52 auf 72.

X. Adalbert H., $50^1/_2$ Jahre, ohne Beschwerden und ohne krankhaften Befund. Sehr mässig im Alkohol. $1^1/_2$ Liter einer 3proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade ruft fast gleichmässige Schwankungen von s und d um 22 cm H_2O hervor, und zwar Anfangs, während der Flüssigkeitsaufnahme, Steigen über den Ausgangswerth, dann bis 1 Stunde später Fallen auf den Ausgangswerth, von da ab wieder Steigen um 20 cm über den Ausgangswerth, so dass A nur vorübergehend um 16 cm H_2O schwankt, meist etwas über den Ausgangswerth erhöht. P 64—74.

XI. Heinrich K., 70 Jahre, Arbeiter. Arteriosklerose. Blutdruck 160 (96) cm H_2O. Mässiger Potator. Selbst durch $1^1/_2$ Liter einer 6proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade keine hochgradigen Blutdruckschwankungen. Absinken von s um etwa 20 cm bei fast unverändertem d bezw. Absinken desselben um 8 cm, also Verkleinerung von A. An zwei verschiedenen Versuchstagen ein fast übereinstimmendes Ergebniss. P steigt von 60 auf 72.

XII. Konrad E., 50 Jahre, Maschinenmeister. Chronische Nephritis mit geringen Mengen Eiweiss und erhöhtem Blutdruck 270 (164) cm H_2O.



Aufnahme wegen Hemiplegia sinistra. Während Aufnahme von $1^1/_2$ Liter einer 6proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade vorübergehende Steigerung, dann deutliches Absinken von s und Ansteigen von d, am ausgesprochensten $1-1^1/_2$ Stunden nach Aufnahme der Flüssigkeit, so dass zu dieser Zeit A um über 30 cm H_2O gefallen ist. Gleichzeitig Steigerung von P von 60 auf 84.

XIII. Paul M., 47 Jahre, Maschinist. Aneurysma und Insufficienz der Aorta. Seit Juni 1906 krank. Die Wirkung von $1^1/_2$ Liter einer 6proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade ist folgende: Nach anfänglicher Steigerung von s um 20 cm H_2O während der Flüssigkeitsaufnahme Absinken von s $1^1/_2$ Stunden nach beendeter Flüssigkeitsaufnahme um 40 cm H_2O unter den Ausgangswerth. d sinkt weniger tief ab, 10 bis 20 cm H_2O. A schwankt zwischen 142 und 86 cm H_2O. P unwesentlich verändert.

XIV. Adolf B., 58 Jahre, Arbeiter. Arteriosklerose. Starker Pfeifenraucher. Potus in nicht glaubhafter Weise negirt. Hier lässt das Trinken von $1^1/_2$ Liter einer 6 proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade fast die gleichen Wirkungen erkennen, wie bei der vorherigen Versuchsperson. Während und am Schluss der Flüssigkeitsaufnahme vorübergehende Steigerung von s um über 20 cm H_2O und von d um über 10 cm H_2O, darauf wieder Abfallen hauptsächlich von s. 2 Stunden nach beendeter Flüssigkeitszufuhr s um über 20 cm H_2O unter den Ausgangswerth, d wieder bis auf den Ausgangswerth gesunken. s sinkt noch weiter.

XV. Kaspar Sch., 50 Jahre, Ober-Eisenbahn-Assistent. Wegen eines Ohnmachtsanfalles (Epilepsie) auf die Abtheilung aufgenommen ohne nachweisbaren krankhaften Organbefund. Gegen Ende und unmittelbar nach Aufnahme von $1^1/_2$ Liter einer 6 proc. alkoholischen Himbeerwasserlimonade mässige Steigerung von s und Absinken von d, so dass A etwas vergrössert ist. Bereits 1 Stunde später dieselben Werthe wie Anfangs und nachher noch geringfügige Schwankungen unter die Ausgangswerthe herunter.

Es kann nicht meine Absicht sein, auf die immerhin ziemlich umfangreiche Literatur über Alkohol näher einzugehen. Eine zusammenfassende Uebersicht findet sich zudem in den Arbeiten von Kochmann und Bachem, deren experimentelle Untersuchungsergebnisse ich einer kurzen Besprechung unterziehen will, um die Anschauung dieser Autoren über die Wirkungsweise des Alkohols zu kennzeichnen und dann mit meinen Versuchsresultaten zu vergleichen.

Kochmann untersuchte zunächst die Wirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz; dann aber auch bestimmte er mit dem Gaertner'schen Tonometer den systolischen Blutdruck beim Menschen unter Einfluss von Alkohol. Er fand, dass bei dem nach der Bock'schen Methode isolirten Herzen eine eben bemerkbare Schädigung desselben bei 0,8pCt. Alkoholgehalt des Blutes zu constatiren sei und dass die minimaltödtliche Dosis einem Alkoholgehalt des Blutes von 4 pCt. entspreche. Für das nach der Langendorf'schen Methode untersuchte Herz betragen die Zahlen 0,4 und 2 pCt. Eine excitirende Wirkung auf das Herz konnte niemals nachgewiesen werden, sondern immer nur eine schädigende, die einfach in einer Einschränkung der Herzthätigkeit



bestand. „Das Herz erschlaffte vielleicht in der Diastole etwas weniger stark als vorher und besonders die Systole wurde in ihrer Ausgiebigkeit kleiner, je nach der Höhe der Concentration an Alkohol mehr oder weniger". Pulsfrequenz verlangsamt. Die Schädigung des Herzens war eine flüchtige, weil „der Alkohol zu der Muskelsubstanz nur in eine lockere, sehr wenig stabile Beziehung tritt, ohne eigentliche Alteration des Muskelgewebes zu verursachen" und weil nach seinen Versuchen „der Alkohol schon nach 3 Minuten zum grössten Theil aus dem Blute geschwunden ist". Etwa $^1/_2$ Minute nach intravenöser Einverleibung des Alkohols liess sich eine Blutdrucksenkung beobachten, die nach einer weiteren halben Minute einer etwa 2 Minuten dauernden Blutdrucksteigerung Platz gemacht hatte. Bei den Versuchen am Menschen, wo nur bis 1 Stunde nach beendeter Flüssigkeitseinfuhr in Abständen von 5 Minuten fortlaufend gemessen wurde, zeigte sich eine deutliche Steigerung, am ausgesprochensten $^1/_2$ Stunde nach Genuss von 50—80 ccm 10 proc. Alkohols, also sehr geringer Mengen. Den Angriffspunkt für die Wirkung des Alkohols verlegt Kochmann „auf ein Gebiet zwischen Rückenmark und periphere Gefässe", das „höchstwahrscheinlich der Herrschaft des weit verzweigten sympathischen Geflechts des Abdomens mit seinen zahlreichen Ganglienzellen und Ganglienzellhaufen untersteht". Denn nach Ausschaltung von Gehirn und Rückenmark wurde eine höhere Steigerung beobachtet und nach Unterbindung der Aorta descendens nach dem Abgang der Arteria subclavia niemals eine Steigerung sondern immer nur eine Senkung. Blutdrucksenkung und Pulsverlangsamung liess sich nicht, im Gegensatz zu Hascovec, durch Vagusreizung erklären, da kein Unterschied bei erhaltenem und ausgeschaltetem Vagustonus gefunden wurde. Durch Steigerung des Blutdruckes kann „indirect das Herz in Folge besserer Durchblutung des Coronargefässsystems zu grösserer Thätigkeit angeregt werden".

Im Gegensatz zu den Versuchsergebnissen Kochmann's fand Bachem in 3 von 7 Fällen in Uebereinstimmung mit Loeb nach sehr kleinen Gaben 0,2—0,25 ccm 20 proc. Alkohol (gegen 2 ccm 10 proc. bis 9 ccm 20 proc. Alkohol bei Kochmann) „eine deutliche Verbesserung der Herzthätigkeit mit Blutdrucksteigerung". Letztere fiel bei dem künstlich durch weinsaures Kupferoxyd-Natrium oder Phosphoröl oder Chloralhydrat geschwächten Herzen etwas geringer aus. „Das geschwächte Herz reagirt also nur $^2/_3$ so stark auf Alkohol wie das gesunde". Durch Blutdruckmessungen an sich selbst nach Genuss alkoholischer Getränke, die an absolutem Alkohol nie mehr wie 20—25 ccm, gewöhnlich sogar nur 10—15 ccm enthielten, stellte er Blutdrucksteigerungen fest am ausgesprochensten $^1/_2$ Stunde nach Einnahme der Flüssigkeit. „Als Ursache der Bludrucksteigerung muss in erster Linie vermehrte und verstärkte Herzthätigkeit gelten". Bachem widerspricht weiter auf Grund von Versuchen am Thier der Behauptung Kochmann's, dass die Blutdrucksteigerung unabhängig vom Centralnervensystem zu Stande kommt, indem er nach Ausschaltung des Vasomotorencentrums die Blutdrucksteigerung geringer als sonst ausfallen sah, während Kochmann das umgekehrte Verhalten festgestellt hatte. Auch die vorzugsweise Beeinflussung des Splanchnicusgefässgebietes durch den Alkohol leugnet Bachem, da er nach Unterbindung der Aorta descendens in der Brusthöhle die gleiche Blutdrucksteigerung erhielt wie in den Normalversuchen.

So weit die Ansichten der genannten Autoren, welche die oft entgegengesetzten Anschauungen und noch bestehende Meinungsverschiedenheiten über die Wirkungsweise des Alkohols getreulich genug wiederspiegeln. Was indes die Beweiskraft der Unterbindung der Aorta descendens für oder gegen die erwähnte vorzugsweise Beeinflussung des Splanchnicusgefässgebietes durch Alkohol anlangt, so möchte ich darauf hinweisen, dass die Abklemmung eines so grossen Gefässgebietes die Circulation schwer schädigt und an und für sich ebenso wohl eine er-

hebliche Blutdrucksteigerung als bei insufficienten Herzen eine beträchtliche Blutdrucksenkung hervorrufen kann. Diese Thatsache ist durch die Arbeiten von Hensen, Katzenstein u. a. hinreichend bekannt und lässt es in hohem Grade bedenklich erscheinen, den Kreislauf so erheblich zu reduciren.

Auf Grund meiner Versuche, welche zunächst hauptsächlich von dem Gesichtspunkte aus angestellt wurden, wie die im täglichen Leben häufig genossenen Alkoholmengen auf den Blutdruck Gesunder und Kranker einwirkten, liess sich in vielen Fällen ein durchaus charakteristisches Verhalten desselben erkennen. Wie schon hervorgehoben, ist zunächst die Zufuhr von $1^1/_2$ Liter Wasser auf nüchternen Magen nicht ganz gleichgültig für das Verhalten des Blutdruckes. Es kommt nämlich öfters zu einer zuweilen ziemlich beträchtlichen Steigerung hauptsächlich des systolischen Druckes noch während der Flüssigkeitsaufnahme, andere irgendwie erhebliche etwa später einsetzende Schwankungen des Blutdruckes werden dagegen vermisst. Ob diese Blutdrucksteigerung nur durch stärkere Füllung des Gefässsystems oder durch andere Momente veranlasst wird, ist nicht so leicht zu erklären. Möglich, dass die nicht immer gerade als angenehm empfundene Belastung des nüchternen Magens mit $1^1/_2$ Liter Wasser ein Gefühl des Unbehagens auslöst und dieses die blutdrucksteigernde Ursache abgiebt, oder dass das etwa alle 5 Minuten erfolgende Leeren eines Glases kalten Wassers einen indirecten oder directen thermischen Reiz auf die Unterleibsgefässe auszuüben im Stande ist, der eine Gefässcontraction und in Folge dessen Blutdrucksteigerung bedingte. Thatsache bleibt, dass Blutdrucksteigerung in vielen Fällen beobachtet wird, aber seltener dann, wenn die auf nüchternen Magen verabreichten $1^1/_2$ Liter eine schwache alkoholische Lösung darstellen und dass sie auch dann noch, allerdings geringfügiger auftritt, wenn, wie in V, statt des kalten Wassers lauwarmer Thee gegeben wird.

Was die Gesammtwirkung von $1^1/_2$ l einer 3 proc. resp. 6 proc. alcoholischen Lösung anbelangt, so habe ich in meinen Versuchen ein anfängliches nennenswerthes Steigen des systolischen Druckes, das Kochmann und Bachem bei ihren freilich geringeren Alkoholgaben am ausgesprochensten $^1/_2$ Stunde nach Einnahme der Flüssigkeit auftreten sahen, nur selten beobachten können. Allerdings nimmt in meinen Versuchen das Trinken der Flüssigkeit allein eine volle Stunde Zeit in Anspruch. Ich constatirte mit Ausnahme der Fälle, wo überhaupt kein deutlicher Einfluss (V, VI, XV) oder lediglich ganz regellose, aber deutlich ausgesprochene Schwankungen (IV, VIII, X) zu verzeichnen waren, oder wo die Wirkung wegen zeitweilig herabgesetzter Widerstandsfähigkeit des Organismus eine zu intensive war (III) folgendes charakteristisches Verhalten, in I. und II. am deutlichsten zu Tage tretend. Gegen Ende der Flüssigkeitszufuhr, nachdem also schon theilweise Resorption eingetreten ist und unmittelbar nachher war eine auffallende Vergrösserung der Amplitude gewöhnlich durch Sinken des diastolischen Druckes bei gleichbleibendem oder nur wenig ansteigendem systolischen Druck zu constatiren. Zur selben Zeit wurden am Tonometer die Oscillationen grösser wie vor Beginn des Versuches. Der Puls



fühlte sich ausserordentlich voll und kräftig an. Dieses Stadium dauerte meist nur $^1/_2$—$^3/_4$ Stunde. Dann machte sich eine deutliche Verkleinerung der Amplitude bemerkbar, meist in Folge continuirlichen Absinkens des systolischen Druckes bei unverändertem oder nur wenig ansteigendem diastolischen Druck. Die Oscillationen am Tonometer fielen jetzt kleiner aus, oft sogar bedeutend kleiner wie zu Beginn des Versuches. Der Puls fühlte sich weniger voll und weniger kräftig an, die Frequenz war meist (allerdings durchaus nicht immer wie z. B. im Versuch 7, 8, 9 sub II.) um 20 und mehr Schläge in der Minute gestiegen. Dieses II. Stadium hatte etwa 1—1$^1/_2$ Stunde nach beendeter Flüssigkeitszufuhr seinen Höhepunkt erreicht. $^1/_2$—1 Stunde später war für gewöhnlich die Wirkung abgeklungen oder begann wenigstens deutlich abzuklingen. Hinzufügen will ich noch, dass die Diurese nach Genuss der 3 proc. oder 6 proc. alkoholischen Flüssigkeit stets eine reichlichere war, wie nach derselben Menge reinen Wassers.

Das eben erwähnte I. Stadium, die Vergrösserung der Amplitude, fehlte zuweilen, war bezw. nicht nachweisbar, wenn statt 3 proc. eine 6 proc. alkoholische Flüssigkeit zu trinken gegeben war wie in VII, oder wenn der Alkohol in concentrirter Form und grösserer Menge verabreicht wurde wie in I und II nach Genuss von 150 resp. 250 ccm 36 proc. Cognac, 40 proc. Schnaps oder 45 proc. reinen Aethylalkohol. Hier kam es von vornherein zu einem ziemlich beträchtlichen Absinken des systolischen Druckes bei gleichzeitigem, aber nicht so erheblichen Abfallen des diastolischen Druckes, sodass die Amplitude mehr oder weniger verkleinert wurde, (in II sehr deutlich ausgesprochen, bei I nicht so deutlich). Reiner Aethylalkohol wirkte selbst in stärkerer Concentration (45 proc.) noch nicht so intensiv wie Cognac oder Schnaps in schwächerer Concentration (36 proc. resp. 40 proc.).

Von grossem Interesse scheinen mir, worauf ich an Ort und Stelle schon hingewiesen habe, die in Fall III angestellten Versuche zu sein. Bei acuter Schädigung des Kreislaufes war die Wirkung eine weit wuchtigere, sodass die Amplitude auffallend klein wurde und schliesslich nicht mehr zu messen war. Interessant ist hierbei auch die weiter gemachte Beobachtung, dass einige Wochen später, also bei vorgeschrittener Reconvalescenz, dasselbe 3 proc. alkoholische Getränk sich merklich milder in seiner Wirkung erwies.

In einigen anderen Fällen (IV, VIII, X) documentirt sich die Wirkung des Alkohols auf den Blutdruck lediglich dadurch, dass derselbe ständigen regellosen Schwankungen unterworfen ist, bald im Sinne einer Vergrösserung, bald im Sinne einer Verkleinerung der Amplitude.

Weiterhin wären auch noch Fälle zu erwähnen, wo keine deutliche (XV) oder nur geringfügige (V, VIII) Blutdruckschwankungen gefunden werden konnten. In den beiden letzteren Fällen lag wohl eine Gewöhnung an ziemlich hohe Alkoholdosen vor, und es ist anzunehmen, dass die Gewöhnung die Giftwirkung abschwächt. Um aber bei dem Herzgesunden (XV), der keineswegs an Alkohol gewöhnt war, das Ausbleiben irgend welcher nennenswerther Blutdruckänderungen selbst nach Verabreichung



einer 6 proc. alkoholischen Flüssigkeitsmenge zu verstehen, kann man sich wohl nur vorstellen, dass entweder einzelne Individuen wenig oder gar nicht empfänglich gegen Alkohol sind, oder aber, dass nicht alle Circulationsänderungen unbedingt sicher durch die Blutdruckmessung erkannt werden können. Diese letzte Annahme scheint mir deswegen vereinzelt in diesem oder jenem Falle zuzutreffen, weil es mir vorgekommen ist, dass ich bei bezw. trotz deutlich erkennbarer peripherer Gefässdilatation (bald nach Genuss alkoholischer Getränke) keine vergrösserte Amplitude finden konnte. Es bleibt daher die Möglichkeit offen, dass der Alkohol selbst in den Fällen, wo Blutdruckänderungen nicht festzustellen sind, wenigstens Circulationsänderungen in der Peripherie verursacht, die natürlich auch nicht ohne Belang zu sein brauchen.

Die Frage, ob die Pulsfrequenz durch den Alkohol alterirt wird, oder nicht, lässt sich nach meinen Versuchen nicht ganz eindeutig beantworten. Wenigstens blieb bei der Versuchsperson II gerade nach Genuss höherer Alkoholdosen trotz ausgesprochenster Blutdruckänderung (kleine Amplitude in Folge erheblichen Absinkens des systolischen Druckes) die Pulsfrequenz so gut wie unbeeinflusst. Das ändert natürlich nichts an der Thatsache, dass in der weitaus überwiegenden Mehrzahl der Fälle ein mehr oder weniger bedeutendes Ansteigen derselben zu beobachten ist. Ob nun die in Schmiedeberg's Pharmakologie ausgesprochene Ansicht, dass eine Zunahme der Pulsfrequenz nicht von der Alkoholwirkung abhängig sei, zutrifft oder nicht, lasse ich dahingestellt. Dass sie nur „die Folge des lebhaften Gebahrens sei und nach den zuerst von Zimmerberg unter Ausschluss aller störenden Umstände ausgeführten Unsersuchungen bei völliger Ruhe des Körpers ausbleibe", kann ich insofern nicht bestätigen, als an meinen Versuchspersonen die Alkoholwirkung stets unter Ausschluss aller störenden Umstände verfolgt werden konnte und trotzdem meist, wie schon gesagt, die Pulsfrequenz erheblich anstieg.

Der Versuch einer Deutung der Messungsresultate muss naturgemäss nach den vorausgeschickten Erörterungen auf grosse Schwierigkeiten stossen, und es gelingt vielleicht auch nur auf dem Umwege eines Vergleiches (der durch die Alkoholwirkung bedingten Blutdruckverhältnisse) mit (diesen sehr ähnlichen) unter anderen pathologischen Bedingungen zu Stande kommenden Blutdruckänderungen, wo wir die thatsächlichen Circulationsvorgänge genauer überschauen, bezüglich der ersteren einige Beziehungen zwischen Wirkung und Ursache aufzufinden. Ich möchte daher zum Vergleich heranziehen das Verhalten des Gefässsystems im Verlaufe resp. im Gefolge von Infectionskrankheiten. Es ist durch die Arbeiten von Romberg und Pässler, Hasenfeld, Pässler und Rolly, Wiesner, Wiesel u. a. bekannt, dass durch eine Infektion mehr das Gefässsystem wie das Herz geschädigt wird, und dass der Tod bei Infectionskrankheiten in Folge von Gefässschwäche eintritt. Das Blut sammelt sich dann im Gefässgebiet des Splanchnicus an, in den anderen Körpergefässen circulirt nur wenig Blut, sodass es gewissermaassen zur Verblutung in die Bauchgefässe hinein kommen kann. Blutdruckmessungen



bei derartigen bedrohlichen Zuständen ergeben nun stets eine kleine Amplitude und kleine Oscillationen. Auch bei schon in der Reconvalescenz befindlichen derartigen Kranken lässt die Blutdruckmessung eine kleine Amplitude und kleine Oscillationen erkennen mit gleichzeitiger Steigerung der Pulsfrequenz, sobald sie aus dem Bett heraus eine aufrechte Körperhaltung einnehmen, weil dann eben, worauf ich früher hingewiesen habe, und was auch R. von den Velden in seiner schon erwähnten Arbeit hervorhebt, die Bauchgefässe noch nicht im Stande sind, die in Folge hydrostatischer Momente eintretende passive Erweiterung durch entsprechende Contraction ihrer Wandung auszugleichen.

Die beiden Thatsachen, dass 1. bei Infectionskrankheiten in Folge von Circulationsschwäche oft eine Ueberfüllung des Splanchnicusgebietes vorhanden ist, dass 2. gerade bei derartigen bedrohlichen Zuständen die Blutdruckmessung eine kleine Amplitude ergiebt, entweder nur durch Absinken von s, oder durch Ansteigen von d bei wenig oder garnicht verändertem s, dürften wohl als feststehend angesehen werden. Aber dass auch sonst eine kleine Amplitude immer nur auf eine Ueberfüllung des Splanchnicusgebietes zurückzuführen sei, ist natürlich keineswegs anzunehmen. Darauf ist in den einleitenden Bemerkungen bereits hingewiesen worden. Demgemäss brauchte also die in einem bestimmten Stadium der Alkoholwirkung resultirende kleine Amplitude nicht unbedingt die Folge einer Ueberfüllung des Splanchnicusgebietes zu sein. Aber sie wird nicht anders als im Sinne einer geringeren Blutversorgung der Peripherie gedeutet werden können, schon deshalb, weil es ausgeschlossen ist, dass es unter dem Einfluss von Alkohol zu einer schweren Schädigung des Herzens mit consecutiver secundärer Kreislaufschwäche komme. In experimentellen Untersuchungen waren Herzschädigungen nur bei einem Gehalt des Blutes an Alkohol nachzuweisen, wie er nach Genuss der von mir verabreichten Dosen gar nicht erreicht wird.

Indess zunächst sollte die Berücksichtigung dieser Analogien allein noch keine Grundlage für eine endgültige Anschauung über die Wirkungsweise und den Angriffspunkt des Alkohols abgeben. Ich versuchte vielmehr noch auf anderem Wege an die Lösung dieser Frage heranzutreten und womöglich festzustellen, ob die Wirkung des Alkohols nicht eine ähnliche sei wie die eines anderen gefässerweiternden und blutdruckherabsetzenden Mittels, z. B. des Chloralhydrats, d. h. ob sich der Blutdruck unter der Einwirkung von Chloral ähnlich verhalte, wie unter Einfluss von Alkohol. Weiterhin ermittelte ich, wie die peripheren Gefässe auf thermische Reize in der Norm, unter der Chloral-, und unter der Alkohol-Wirkung reagirten. Es ist durch v. Recklinghausen sowohl wie durch Klemperer bekannt, dass die Armgefässe durch Wärme und Kälte beeinflusst werden. Ersterer fand an den durch warme Einpackungen des Armes dilatirten Gefässen grosse, an den stark contrahirten Gefässen eines frierenden Menschen geringe pulsatorische Schwankungen, letzterer an einer durch Eintauchen des Armes in kaltes Wasser in einen erhöhten Tonus versetzten Arterie eine grössere Amplitude, als an der durch warmes Wasser erschlafften des anderen Armes.

Diese Beobachtungen scheinen sich gewissermassen zu widersprechen,



und es besteht vielleicht keine Berechtigung, thermische Reize zur Prüfung der Anspruchsfähigkeit der Gefässe heranzuziehen. Aber der Widerspruch ist nur ein scheinbarer, ganz abgesehen davon, dass beide Beobachtungen überhaupt nicht direct miteinander vergleichbar sind. Denn unter den pulsatorischen Schwankungen, von den von Recklinghausen spricht, sind nicht etwa Aenderungen der Amplitude, sondern lediglich des Pulsvolumens (Füllungszuwachses) zu verstehen. Eine Aenderung des Füllungszuwachses braucht nicht in jedem Falle durch eine Aenderung der Amplitude zum Ausdruck zu kommen, dann wenigstens nicht, wenn die Spannung des Gefässes (Minimaldruck) irgend wie verändert ist. Nach den Untersuchungen Strasburger's und von Fürst und Soetbeer wird die Druckschwankung (Amplitude) nur bei gleich bleibendem Ausgangsdruck durch einen grösseren oder kleineren Füllungszuwachs vergrössert oder verkleinert, während bei sich änderndem Ausgangsdruck ein und derselbe Füllungszuwachs ganz verschiedene Druckschwankungen hervorruft, und zwar kleinere bei niedrigem, grössere bei höherem Ausgangsdruck. Es wäre also je nach dem Ueberwiegen des einen oder des anderen Factors auch der Fall denkbar, dass beispielsweise bei noch nicht sehr stark herabgesetzter Spannung der Arterienwand, aber sehr starker Pulsvolumenschwankung, thatsächlich eine grössere Amplitude zu verzeichnen ist, wie vor Einwirkung der Temperatur, und diese Möglichkeit kann sehr wohl bestehen, wie wir bald sehen werden.

Zur Prüfung der Anspruchsfähigkeit der Gefässe habe ich — das will ich gleich vorwegnehmen — Temperaturen von 41—42° C. bzw. von 10° C. verwendet. Das Eintauchen des Armes in warmes Wasser, das allerdings nur um 5—6° die Körpertemperatur übertraf, führte zu einer kaum nennenswerthen Verkleinerung der Amplitude durch geringfügiges Absinken von s und eventuell auch d, das Eintauchen in kaltes Wasser dagegen zu einer deutlicher ausgesprochenen Vergrösserung der Amplitude infolge eines ziemlich beträchtlichen Ansteigens von s und nur geringfügigen Ansteigens von d. Das Ansteigen von s erfolgte nicht plötzlich, sondern allmählich, s war also nicht unmittelbar nach Eintauchen in kaltes Wasser am höchsten, wie ausnahmsweise auf das einmal am Schluss der fortlaufenden Messung noch vorgenommene Eintauchen in kaltes Wasser hin, sondern nachdem der Arm bereits 2—3 Minuten der Einwirkung der kühlen Temperatur ausgesetzt war. Und gerade dieser Umstand spricht am deutlichsten dafür, dass die als Kältereaction gedeutete Blutdruckänderung nicht, wie vielleicht in dem erwähnten Ausnahmefall, psychischen Ursprungs ist. Denn Blutdrucksteigerung durch psychische Alterationen, oder beispielsweise durch Reizung der Nasenschleimhaut vermittelst Ammoniak treten urplötzlich auf, um bald wieder abzuklingen. Die Einwirkungsdauer betrug immer nur 5 Minuten. Lasse ich aber wesentlich höhere Temperaturen längere Zeit (Wasser von 50° C. $^1/_4$—$^1/_2$ Stunde) einwirken, so verhält sich die Amplitude ganz anders, wie nachstehende Tabelle veranschaulicht.

Was die in der Tabelle angeführten diastolischen Druckwerthe anbelangt, so ist in Betracht zu ziehen, dass der diastolische Druck viel-



	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck	Amplitude cm H_2O
Ausgangsdruck (nach mehrfachen Messungen). . .	148	68	80
5 Min. nach Eintauchen des Armes in Wasser von 42° C.	140	66	74
Nach 10 Min. langer Einwirkung des warmen Wassers (Wassertemperatur seit 5 Min. 44° C.)	140	62	78
Nach 15 Min. langer Einwirkung des warmen Wassers (Wassertemperatur seit 5 Min. 48° C.)	154	62	92
Nach 20 Min. langer Einwirkung des warmen Wassers (Wassertemperatur seit 5 Min. 50° C.)	154	56	98
Nach 25 Min langer Einwirkung des warmen Wassers (Wassertemperatur seit 10 Min. 50° C.)	146	52	94
Nach 30 Min. langer Einwirkung des warmen Wassers (Wassertemperatur seit 15 Min. 50° C.)	142	52	90

leicht etwas zu tief bestimmt ist. Die schon vor Beginn des Versuches den Arm fest umschliessende Manschette wird natürlich durch die unter Einfluss so beträchtlicher Temperaturen sich weiter ausdehnenden Weichtheile noch straffer angezogen. Die Oscillationen müssen daher ceteris paribus wegen Verkleinerung des Luftraumes der Manschette etwas grösser ausfallen, in Folge dessen der Punkt, an welchem der diastolische Druck angenommen wurde, nun tiefer zu liegen kommen. Aber selbst wenn diesem Umstande Rechnung getragen wird, ist die Vergrösserung der Amplitude noch offenkundig. Wir können also durch Eintauchen des Armes in warmes Wasser je nach der Einwirkungsdauer und Temperatur desselben das eine Mal eine Verkleinerung, das andere Mal eine Vergrösserung der Amplitude erzielen. Ganz ähnlich verhält es sich mit der Beeinflussung der Amplitude durch Kälte, die längere Zeit, mindestens 20—50 Min., einwirken kann, was gleichfalls durch nachfolgende Tabelle zu ersehen ist.

	Systolischer Blutdruck	Diastolischer Blutdruck	Amplitude cm H_2O
Ausgangsdruck (nach mehrfachen Messungen). . .	144	66	78
5 Min. nach Eintauchen des Armes in Wasser von 10° C.	158	72	86
Nach 10 Min. langer Einwirkung von Wasser, das stets auf 10—12° C. temperirt war	156	68	88
„ 15 „ „ „	162	72	90
„ 20 „ „ „	146	68	78
„ 30 „ „ „	146	72	74
„ 40 „ „ „	146	82	64
„ 50 „ „ „	146	82	64

Im Gegensatz zu der vorhergehenden Tabelle ist in dieser der diastolische Druck eher als etwas zu hoch bestimmt anzusehen. Durch die Kälte wird nämlich das Volumen des Armes verkleinert, die Man-

schette liegt in Folge dessen nicht mehr so gut an, wodurch sich der Manschettenluftraum dementsprechend vergrössert. Die Oscillationen fallen daher kleiner aus und nehmen früher diejenige Excursionsbreite an, bei welcher der Punkt für den diastolischen Druck festgelegt wurde. Hier wäre also in Wirklichkeit für die Amplitude ein etwas höherer Werth in Rechnung zu stellen, was aber das Verhältniss der einzelnen Zahlen unter einander kaum beeinträchtigt. Und, worauf es ankommt, das deutliche Kleinerwerden der Amplitude, nachdem das kühle Armbad bereits $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden gedauert hatte, ist in jedem Falle unverkennbar.

Für die Verwerthbarkeit der Messungsresultate war es von ausserordentlicher Bedeutung, dass der Patient, bei welchem die vorstehenden Messungen ausgeführt wurden, diese in keiner Weise subjectiv irgend wie unangenehm empfand. Er vertrug das bereits 1stündige Verweilen fast des ganzen linken Armes in kaltem Wasser von 10° C. eben so gut, wie die warme Temperatur von 50° C.

Ich gebe zu, dass dieser ganze Untersuchungsmodus auf besondere Feinheit keinen Anspruch erheben darf, immerhin hat er doch einige bemerkenswerthe Thatsachen zu Tage gefördert.

Auf die von R. von den Velden und Bröking empfohlene Methode zur Functionsprüfung der Arterien wollte ich aus mehreren Gründen nicht zurückgreifen. Einmal hätte ich z. B. auf Grund mehrfach an einem und demselben Individuum in den 4 verschiedenen Stellungen vorgenommener Messungen oft untereinander verschiedene Diagramme construiren können, so dass es mir im gegebenen Falle schwer geworden wäre, zu entscheiden, wo sicher von der Norm abweichende Verhältnisse vorliegen und wo nicht. Ausserdem habe ich mich davon überzeugen können, dass, wenn die Patienten von der Stellung D wieder in die Stellung A zurückgebracht wurden, garnicht so selten der Blutdruck erst nach 10 Minuten und später zum Ausgangsdruck zurückgekehrt war. Mit anderen Worten, durch eine derartige Functionsprüfung würde im Ganzen für etwa $^1/_2$ Stunde die Beobachtung der unter Einfluss des Alkohols auftretenden Blutdruckschwankungen unterbrochen, wenn nicht überhaupt geradezu gestört worden sein. Denn irgend welche geringfügige Bewegungen während der Beobachtungszeit, selbst nur das Verweilen ausser Bett, lassen, worüber ich mir durch diesbezügliche Messungen Gewissheit verschaffen konnte, keine so typischen Blutdruckschwankungen mehr zu Stande kommen, wie die Bettruhe. Dass fernerhin die für eine derartige Prüfung nothwendige verhältnissmässige lange Zeitdauer von $^1/_2$ Stunde die Möglichkeit einer Wiederholung derselben innerhalb kürzerer Zeiträume weit mehr einschränkt, wie die nur wenige Minuten beanspruchende Prüfung der Reactionsfähigkeit der Gefässe vermittelst thermischer Reize, sei nur nebenbei bemerkt.

Ausser der Reactionsfähigkeit bestimmte ich noch im Stadium der Alkohol- resp. Chloralwirkung die Pulsfrequenz in liegender Stellung (A) und nachher in aufrechter Haltung (D). Es kam mir nämlich darauf an, festzustellen, ob hier beim Lagewechsel gleichfalls eine so erhebliche Vermehrung der Pulsschläge zu constatiren sein würde, wie bei einer im Gefolge von Infectionskrankheiten auftretenden Circulationsschwächee.

In den nun folgenden Curven ist der Zeitpunkt, wo der Uebergang



von A in D erfolgte, durch ein D unterhalb der Pulslinie vermerkt, während der Zeitpunkt des Eintauchens in kaltes oder warmes Wasser durch einen Pfeil mit darunterstehendem $\overset{\text{E}}{\text{k. W.}}$ oder $\overset{\text{E}}{\text{w. W.}}$ gekennzeichnet ist. Ich habe nun an den beiden Versuchspersonen Karl Sch. und Oscar M., die gerade wegen der geringen Schwankungen ihrer Blutdruckwerthe bei fortlaufenden Messungen sehr geeignet erscheinen mussten, zahlreiche Messungen zur Prüfung der Einwirkung von 1 oder 2 g Chloralhydrat oder bestimmter Mengen Alkohol vorgenommen. Z. B. verfolgte ich wiederholt die Wirkung ein und derselben Dosis dieses oder jenes Mittels, habe allerdings der Raumersparniss halber immer nur eine Curve gebracht.

Versuche.

XVI. Karl Sch., 51 Jahre, Bergmann. Wegen linksseitiger Omalgie in Behandlung. Ohne irgendwelchen Organbefund. Täglich $^1/_4$ bis $^1/_2$ Liter Schnaps.

Bemerkenswerth auf Curve 1, Taf. VIII, ist einmal eine kaum nennenswerthe Aenderung von P bei D. Die Reaction auf Eintauchen in warmes Wasser besteht in einem Abfallen von s um 8 und d um 4 cm H_2O, also in einer Verkleinerung von A um 4 cm H_2O, beim Eintauchen in kaltes Wasser in einem Ansteigen von s bis um 30, von d bis um 6 cm H_2O, also Vergrösserung von A um 24 cm H_2O. Hervorgehoben zu werden verdient der Umstand, dass gleichzeitig mit der Erhöhung des Gefässtonus durch den Kältereiz ein deutliches Grösserwerden der Oscillationen am Tonometer z. B. von 5 auf 6 Theilstriche zu constatiren war.

Auf Curve 2 und 3, Taf. VIII, sind die nach Verabreichen von 1 und 2 g Chloralhydrat erfolgten Blutdruckänderungen dargestellt. 1 g Chloralhydrat wirkt bereits ebenso wie 2 g, und zwar in diesem Falle ähnlich wie 150 ccm Branntwein in I oder 250 ccm in II, nur dass beim Chloral das an der Bracchialarterie zu beobachtende, mit Verkleinerung von A einhergehende Absinken von s bei unverändertem d, etwa $^3/_4$ Stunden nach Einnahme des Mittels am ausgesprochensten und $^1/_2$—$^3/_4$ Stunden später schon wieder abgeklungen war. P verändert sich nur wenig, ausser um 2 Uhr ($^1/_2$ Stunde nach dem Mittagessen). Gefässreactionen zur Zeit der ausgesprochensten Chloralwirkung ungefähr der Norm entsprechend, $1^1/_2$ Stunde später stärker ausgesprochen.

Unter Einfluss von 400 ccm (40,4 pCt. Alkohol) Korn (Taf. VIII, Curve 4) — und zwar waren bei dieser absichtlich gross gewählten Dosis genau die gleichen, immerhin bemerkenswerthen Thatsachen festzulegen, wie bereits bei 200 und 300 ccm — wurden gegen Ende der Flüssigkeitsaufnahme, wo sich also die Alkoholwirkung noch nicht genügend stark etablirt hatte, etwa annähernd normale, vielleicht auch schon etwas geringfügiger ausfallende Gefässreactionen bemerkt, und was P beim Uebergehen in aufrechte Haltung (D) anlangt, keine nennenswerthe Aenderungen, trotzdem die Pulszahl im Vergleich zum Beginn der Messung schon erheblich angestiegen war. Zur Zeit der ausgesprochensten Alkoholwirkung fielen die thermischen Gefässreactionen aber merk-

lich kleiner aus. s stieg z. B. das eine Mal nur um 18, das andere Mal sogar nur um 14 cm H_2O an. P wurde bei dem Lagewechsel um 24 Schläge erhöht, ein Verhalten, wie es den bei der Kreislaufschwäche beobachteten pathologischen Verhältnissen schon sehr nahe kommt.

XVII. Oscar M., 41 Jahre, Arbeiter. Wegen rheumatischer Beschwerden in Behandlung, ohne nachweisbare Organerkrankung. Vor 10 Jahren rechtsseitige Hemiplegie, die sich aber vollständig zurückgebildet hat. Lues negirt. Wassermann'sche Reaction negativ. Früher $^1/_2$ Liter Schnaps und etwa 3 Liter Bier pro die, seit dem Schlaganfall angeblich etwas weniger Alkohol.

Zu Curve 1, Taf. VIII, auf welcher gelegentlich der fortlaufenden Messung die auf Eintauchen in kaltes und warmes Wasser hin erfolgenden Blutdruckschwankungen registrirt sind, ist weiter nichts zu bemerken, als dass letztere in diesem Falle weniger ausgiebig ausfallen, wie im vorigen. Die Anspruchsfähigkeit des Gefässsystems bezw. der einzelnen Gefässe auf thermische Reize bewegt sich offenbar in engeren Grenzen. Aus diesem Grunde ist der durch die Blutdruckmessung erkennbare Effect von 2 g Chloralhydrat (Taf. VIII, Curve 2) wohl auch nicht so ausgesprochen, wie bei der vorhergehenden Versuchsperson, zumal nicht die bei der ersten Messung erhaltenen Werthe als Ausgangswerthe gelten können, sondern die bei der zweiten oder dritten kurz vor Verabreichung der 2 g Chloralhydrat festgestellten. s weist nur geringfügiges Absinken, d ein ebenso geringfügiges Ansteigen auf, in Folge dessen Kleinerwerden von A bis um etwa 14—16 cm H_2O. Gefässreactionen 1—$1^1/_4$ Stunde nach Einnahme des Mittels ohne Unterschied von der Norm, P aber gegen die Norm erhöht, sobald aus liegender aufrechte Stellung eingenommen wird. $1^1/_2$ Stunde später fallen die Gefässreactionen noch geringfügiger aus.

400 ccm (40,4 pCt. Alkohol) Korn (Taf. VIII, Curve 3), die auch hier keine intensivere Wirkung entfalten, wie bereits 200 und 300 ccm, lassen in typischer Weise zuerst ein Stadium der vergrösserten Amplitude durch Ansteigen von s bei geringfügigem Absinken von d erkennen, wobei gleichzeitig die Oscillationen deutlich grösser geworden sind, später aber, 2 Stunden nach Einnahme der Flüssigkeit am ausgesprochensten, das Stadium der kleinen Amplitude, hauptsächlich in Folge beträchtlichen Absinkens von s. P beginnt während der Flüssigkeitsaufnahme zu steigen und ist gegen Ende derselben dauernd um etwa 16 Schläge erhöht. Beim Heraustreten aus dem Bett (D) selbst zur Zeit der ausgesprochensten Alkoholwirkung keine ungewöhnliche Steigerung von P, wie sie bei der vorhergehenden Versuchsperson unter den gleichen Bedingungen zu beobachten gewesen war. Die Reaction der Armgefässe auf thermische Reize weichen deutlich von dem normalen Verhalten ab. Schon im Stadium der grossen Amplitude kommt es auf Eintauchen in kaltes Wasser nicht mehr zu einem Ansteigen von s, wohl noch zu einer Vergrösserung von A, aber in Folge Absinkens von d. Im Stadium der kleinen Amplitude ist beim Eintauchen in warmes Wasser noch ein an die Norm erinnerndes Verhalten zu erkennen, dagegen reagiren die Gefässe auf Kälte so gut wie garnicht.



Aus diesen Versuchen geht hervor, dass die Wirkung von 1—2 g Chloral, wenn überhaupt eine solche, wie in XVI, durch die Blutdruckmessung zu constatiren ist, sich bis zu einem gewissen Grade ähnlich verhält, wie die des Alkohols, insofern, als auch hier an der Art. bracchialis zu einer bestimmten Zeit eine deutliche Verkleinerung der Amplitude zu erkennen ist. Aber die Pulsfrequenz ist nicht erhöht und ändert sich auch beim Heraustreten aus dem Bett in nicht so ausgesprochener Weise, wie z. B. nach der Einwirkung des Alkohols. Die Hauptsache aber ist, dass die Chloralwirkung die Reactionsfähigkeit der Gefässe nicht aufhebt, sie vielmehr, wie in XVI, eher steigern kann, vorausgesetzt, dass die angewandte Untersuchungsmethode so feine Unterschiede zu machen gestattet.

Die Alkoholwirkung dagegen bedingt eine starke Herabsetzung oder gar völliges Verschwinden der Reactionsfähigkeit der Gefässe auf Kältereize. Dabei bleibt aber noch zu erörtern, ob die sonst bei Application von Kälte zu beobachtende Vergrösserung der Amplitude jetzt deswegen nur geringer ausfällt oder vermisst wird, weil die Gefässe keinen erhöhten Tonus mehr anzunehmen vermögen, oder weil die peripheren Gefässe weit schlechter mit Blut gefüllt sind, als unter normalen Verhältnissen, und nur in Folge der schlechteren Füllung alle auf Rechnung des veränderten Gefässtonus zu setzenden Pulsdruckschwankungen geringer ausfallen. Der Umstand, dass trotz der Alkoholwirkung überhaupt Aenderungen des Gefässtonus besonders durch die Wärme noch zu vermerken sind, spricht mehr für die letzte Annahme. Dass die Gefässreactionen auf thermische Reize allein etwa deswegen geringfügiger ausfallen sollten, weil die Temperaturempfindung der Haut nach der Ansicht Schmiedeberg's unter Einfluss von Alkohol abgestumpft ist, glaube ich nicht, denn in meinen Versuchen wurde das Eintauchen in kaltes Wasser im Stadium der Alkoholwirkung ebenso gut empfunden, wie unter vollständig normalen Verhältnissen.

Die eben erwähnten vergleichenden Untersuchungen über das Verhalten des Blutdruckes unter Einwirkung von Chloral und Alhohol, vor Allem die dabei vorgenommenen Prüfungen der Reactionsfähigkeit der Gefässe auf thermische Reize haben zwar absolut sicheren Aufschluss über den Angriffspunkt und die Wirkungsweise des Alkohols nicht erbracht. Trotzdem glaube ich, unter gleichzeitiger Berücksichtigung der weitgehenden Analogien der Blutdruckverhältnisse bei der Alkoholvergiftung und bei der Circulationsschwäche in Folge von Infektionskrankheiten Folgendes sagen zu dürfen:

Die im sogenannten ersten Stadium der Alkoholwirkung sich geltend machende grosse Amplitude, einhergehend mit grossen Oscillationen am Tonometer, ist ein Ausdruck der Ueberfüllung des peripheren Kreislaufs. Die Blutüberfüllung eines grossen Körpergebietes ist nur möglich, wenn ein anderer Gefässbezirk gleichzeitig weniger Blut enthält. Es liegt daher nahe, anzunehmen, dass zur Zeit der grossen Amplitude, also der Erschlaffung und Erweiterung des peripheren Gefässbezirkes die Gefässe des Splanchnicusgebietes



sich verengt haben. Das im zweiten Stadium zu beobachtende auffallende Kleinerwerden der Amplitude ist das Zeichen für eine schlechtere Füllung bezw. Contraction der Armgefässe, veranlasst durch eine Ueberfüllung des Splanchnicusgebietes, dessen einzelne Gefässe nun mehr oder weniger erschlafft und erweitert sind.

Die Wirkung des Alkohols auf das Gefässgebiet des Splanchnicus wäre demnach zunächst eine erregende, dann eine lähmende, bei grösseren oder sehr hohen Dosen von vornherein eine lähmende, wobei ich bemerken möchte, dass nach Schmiedeberg „eine direct erregende Wirkung des Alkohols sich an keinem Organe nachweisen lässt."

Besteht diese Annahme zu Recht, so ist es auch durchaus wahrscheinlich, dass der Angriffspunkt des Alkohols, wie Kochmann annimmt, auf das Gebiet des Splanchnicus verlegt werden kann trotz der gegentheiligen Ansicht Bachem's, welcher meint, „dass eine Erweiterung peripherer Gefässe stattfindet; ob und in welchem Maasse andere Arterien des Körpers dabei verengert werden, erscheint sehr fraglich, jedenfalls sind es nicht, wie Kochmann annimmt, die Gefässe des Splanchnicusgebietes".

Noch eine schwerwiegende, gewiss äusserst bemerkenswerthe Thatsache, die sich bei meinen Versuchen ergeben hat, möchte ich für die Richtigkeit der eben von mir dargelegten Ansicht und der Kochmann-schen Schlussfolgerungen in die Wagschale werfen. Wie beispielsweise in Versuchsreihe I auf Curve 2 und 3, ferner in V auf den Curven 3—6 zu ersehen ist, war bereits unter normalen Verhältnissen die Urinausscheidung nach Verabreichung alkoholischer Getränke oft eine reichlichere, wie nach Verabreichung einer gleich grossen Menge Wassers. Noch viel deutlicher machte sich dieser Unterschied bemerkbar, wenn in pathologischen Fällen das Wasserausscheidungsvermögen der Niere hinter dem normalen Verhalten wesentlich zurückblieb. Aus Curve 3 in VIII ist zu ersehen, dass nach Verabreichung von $1^1/_2$ Liter Wasser nur 625 ccm Urin, bei Verabreichung der gleich grossen 3 proc. alkoholischen Flüssigkeitsmenge 1625 ccm Urin in derselben Zeit ausgeschieden wurden.

Die Erscheinung, dass von den innerhalb 1 Stunde verabreichten $1^1/_2$ Liter Wasser in den darauffolgenden 4—5 Stunden nur ein Theil wieder ausgeschieden wird, — eine ausführliche Besprechung dieser Verhältnisse soll, wie schon erwähnt, in einer anderen Arbeit erfolgen — ist nicht nur bei gewissen Formen und Stadien der Nephritis zu beobachten, sondern auch bei Leuten, die klinisch auf Grund hochgradiger Blutdrucksteigerung, Herzhypertrophie und Spuren von Albumen im Urin mit deutlichem mikroskopischen Befund den Verdacht auf Schrumpfniere sehr wahrscheinlich machen. Nach meinem Dafürhalten ist bei einer Reihe derartiger Patienten aus hier nicht näher zu erörternden Gründen lediglich eine hochgradige Hypertonie anzunehmen, in Folge einer über den ganzen Körper sich erstreckenden Erkrankung gerade der kleinsten Arterien. Wenigstens ergab ganz kurz gesagt die mikroskopische Untersuchung der Nieren des eben erwähnten Patienten in Versuchsreihe VIII keine irgend wie angedeutete interstitielle Nephritis. Das schlechte Ausscheidungsvermögen würde dann so zu erklären sein, dass wegen der das Gefässlumen stark einschränken-



den Erkrankung gerade der kleinsten Arterien in der Zeiteinheit nicht genügend Blut die Nieren durchströmen kann.

Ist weiterhin der Körper durch tagelange starke Einschränkung des täglichen Flüssigkeitsquantums bis auf $^1/_2$ Liter wasserarm gemacht, so retinirt der normale Mensch bei einem unter derartigen Bedingungen angestellten Diureseversuch einen grossen Theil der eingeführten Flüssigkeit, scheidet dagegen weit mehr aus, sobald ein schwach alkoholisches Getränk gereicht wird.

Diese Thatsachen können nach meinem Dafürhalten garnicht anders gedeutet werden, als dass es unter dem Einfluss von Alkohol zu einer Erweiterung des Splanchnicusgebietes und also auch der Nierengefässe kommt. Dann müssen in der Zeiteinheit die Nieren von einer grösseren Blutmenge durchströmt werden, was eine reichlichere Flüssigkeitsausscheidung zur Folge hat. Nun sollen allerdings nach der Ansicht Siegel's, die derselbe durch Versuche von Wertheimer für genügend begründet hält, die Nierengefässe ebenso reagiren wie die Hautgefässe. Sie müssten also in der fraglichen Zeit in gleicher Weise wie diese gerade schlecht mit Blut gefüllt sein. Abgesehen davon, dass bei schlechter Füllung der Nierengefässe kaum eine unter Umständen so erheblich gesteigerte Diurese in befriedigender Weise erklärt zu werden vermöchte, scheinen mir die citirten Versuche Wertheimer's den Beweis für ein derartiges Verhalten der Nierengefässe nicht zu liefern.

Aus meinen Blutdruckmessungen weitgehende Nutzanwendungen auf die Gepflogenheiten des täglichen Lebens zu ziehen, unterlasse ich. Es genüge, festgestellt zu haben, dass bei einer ganzen Reihe von Menschen der auf eine Stunde vertheilte Genuss von $1^1/_2$ Liter Bier von etwa 3 pCt. Alkoholgehalt bereits Aenderungen des Blutdruckes herbeiführen wird, dass die Wirkung derselben Flüssigkeitsmenge von doppeltem Alkoholgehalt meist deutlicher zum Ausdruck kommt, und dass letztere noch übertroffen wird durch kleinere Mengen (150—250 ccm) concentrirten Alkohols. Die Feststellungen irgend welcher Blutdruckschwankungen unter Einfluss von Alkohol kann für sich allein auch gar nicht zur Entscheidung der Frage über die Schädlichkeit des Alkohols herangezogen, sondern nur als Beitrag dazu betrachtet werden, ganz abgesehen davon, dass die Schädlichkeit des Alhohols wohl überhaupt kaum noch bewiesen zu werden braucht.

Zum Schluss noch ein Wort darüber, ob nach den vorliegenden Untersuchungen dem Alkohol in der Therapie ganz besonders der Circulationsschwäche im Verlaufe von Infectionskrankheiten die Bedeutung beigelegt werden darf, die ihm von mancher Seite noch immer zuerkannt wird, oder ob er vielleicht nicht geradezu contraindicirt erscheinen muss. Nun, am Krankenbett werden wohl nur ganz ausnahmsweise so erhebliche Alkoholmengen, wie sie Gegenstand meiner Untersuchungen gewesen sind (auf absoluten Alkohol berechnet 45 — 90 — 100 ccm), innerhalb der kurzen Zeit von 1 Stunde zur Anwendung kommen. Man müsste denn gerade in dieser Zeit mindestens eine halbe Flasche Sect oder $^1/_2$ Liter schweren Wein verabreichen lassen. Aber selbst wenn lediglich weit geringere Dosen verwendet würden, wäre erst noch nachzu-



weisen, dass dabei niemals ein ähnliches Verhalten beobachtet werden kann, wie nach den von mir gewählten Mengen, und zwar nicht nur bei Personen, die bereits an Alkohol gewöhnt sind, sondern auch dann, wenn noch keine Giftgewöhnung vorhanden ist (III). Aus den von Kochmann und Bachem am Menschen mit kleinen Alkoholgaben angestellten Versuchen ist dies nicht ersichtlich, da beide die Messungen nicht lange genug fortgeführt und auch nur den systolischen Druck bestimmt haben. Wenn ich es also als bedenklich hinstelle, den Alkohol überhaupt zur Bekämpfung der durch Infectionskrankheiten bedingten Circulationsschwäche heranzuziehen, so wird mir vielleicht der Einwurf erhoben werden: die practische Erfahrung lehre doch, dass der Alkohol oft eine sichtliche Besserung auf das Befinden ausübe, dass der Puls sich wieder kräftiger anfühle u. s. w. Derartige Wahrnehmungen werden wohl zweifellos gemacht. Ich habe ja auch zeigen können, dass im Beginn der Alkoholwirkung, wo die grosse Amplitude zu constatiren ist, der Puls sich voller anfühlt und die Peripherie besser durchblutet, das Splanchnicusgebiet also wahrscheinlich entlastet ist. Aber eben so konnte ich zeigen, dass später ein umgekehrtes Verhalten zu beobachten ist, kleiner, frequenter Puls, Verkleinerung der Amplitude, wahrscheinlich also schlechte Blutversorgung der Peripherie und Ueberfüllung des Splanchnicusgebietes. Und gerade diese, doch immerhin nahe liegende Möglichkeit einer schliesslichen Lähmung des Gefässgebietes des Splanchnicus durch Alkohol müsste die Befürchtung erwecken, dass die durch ihn zu bekämpfende Kreislaufschädigung bei Infectionskrankheiten in letzter Linie nur ungünstig beeinflusst werden kann. Ganz anders liegt die Sache, wenn es sich darum handelt, eine durch Gefässspasmen bedingte Circulationsschwäche zu behandeln. Hier kann vielleicht, ich sage „kann“, wenn es sich beispielsweise um spastische Erscheinungen im Gefässgebiet des Splanchnicus handelt, die lähmende Wirkung grösserer Alkoholdosen geradezu ein therapeutisches Resultat bedeuten. Ganz ausserhalb des Rahmens meiner Arbeit gelegen sind natürlich Erörterungen darüber, in wie weit der Alkohol im Allgemeinen in der Therapie von den vielen anderen Gesichtspunkten aus, die für seine Anwendung massgebend gewesen sind und noch sind, Berücksichtigung verdient oder nicht.

Zusammenfassung.

Der Alkohol ruft in Mengen, die ich zum Gegenstand meiner Untersuchung gemacht habe, in vielen Fällen beachtenswerthe Blutdruckschwankungen hervor, die oft einen ganz charakteristischen Verlauf nehmen. Nach anfänglichem Grösserwerden der Amplitude ist 1—2 Stunden nach Verabreichung des Alkohols ein deutliches Kleinerwerden derselben zu beobachten, in Folge Absinkens des systolischen Druckes bei unverändertem oder nur wenig veränderten diastolischen.

Die Pulsfrequenz ist meist deutlich gestiegen.



Aenderungen der Amplitude nach Eintauchen des Armes in warmes oder kaltes Wasser fallen geringfügiger aus, wie in der Norm, die Reactionsfähigkeit der Gefässe scheint also herabgesetzt, wahrscheinlich in Folge schlechter Füllung der peripheren Gefässe bei gleichzeitiger Ueberfüllung des Splanchnicusgebietes.

Von der Alkoholwirkung verschieden ist die des Chlorals. Nur in einem Falle hatte letztere bezüglich Blutdruck- und Pulsdruckcurve eine gewisse Aehnlichkeit mit der ersteren (XVI), liess aber die beim Alkohol ausgesprochene Steigerung der Pulsfrequenz und Herabsetzung der Reactionsfähigkeit der peripheren Gefässe vermissen.

Die unter Einfluss von Alkohol sich abspielenden Erscheinungen erinnern an das Verhalten des Kreislaufs bei Circulationsschwäche, wie sie im Gefolge infectiöser Erkrankungen zu beobachten ist.

Die Wirkungsweise des Alkohols besteht in einer electiven Beeinflussung des Splanchnicusgefässgebietes im Sinne einer anfänglichen Contraction seiner Gefässe, die bald einer Dilatation Platz macht.

Zur Bekämpfung der Kreislaufschwäche bei Infectionskrankheiten dürfte der Alkohol in den hier verwandten Dosen ungeeignet erscheinen.

Literatur.

1) C. Bachem, Ueber die Blutdruckwirkung kleiner Alkoholgaben bei intravenöser Injection. Arch. intern. de Pharm. et de Thérapie. Vol. XIV. Fasc. V und VI.

2) Derselbe, Ueber den Einfluss kleiner Mengen alkoholischer Getränke auf den Blutdruck des Menschen. Arch. für d. ges. Phys. Bd. 114.

3) Derselbe, Alkohol und Warmblüterherz. Centralbl. f. inn. Med. 1907. No. 34.

4) M. John, Ueber die Technik und klinische Bedeutung der Messung des systolischen und diastolischen Blutdruckes. Deutsches Archiv f. klin. Med. Bd. 93. H. 5 u. 6.

5) M. Kochmann, Die Einwirkung des Alkohols auf das Warmblüterherz. Arch. intern. de Pharm. et de Thérapie. Vol. XIII. Fasc. V und VI.

6) Derselbe, Experimentelle Beiträge zur Wirkung des Alkohols auf den Blutkreislauf des Menschen. Arch. intern. de Pharm. et de Thérapie. Vol. XV.

7) O. Müller, Die unblutige Blutdruckmessung und ihre Bedeutung für die practische Medicin. Med. Klin. 1908. Heft 2—4.

8) O. Schmiedeberg, Pharmakologie. 1906.

9) W. Siegel, Abkühlung als Krankheitsursache. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. Bd. 5. H. 2.

10) R. von den Velden, Coordinationsstörungen des Kreislaufs. Habilitationsschrift. Marburg 1907.

Anmerkung. Die hier nicht angeführte Literatur ist in 4 und 5 nachzusehen.



XLII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Charité.

Ueber das Verhältniss von Lues, Tabes und Paralyse zum Lecithin.

Von

Dr. **Georg Peritz.**

Soll die Anschauung, dass die Tabes und Paralyse parasyphilitische Erkrankungen sind, richtig sein, so muss man sich vorstellen, dass ein Bindeglied existirt zwischen der Syphilis und der Tabes und Paralyse. Als dieses Bindeglied hat man syphilitische Toxine schon vielfach angenommen. Ich habe nun im Anfang dieses Jahres die Hypothese aufgestellt, dass im Körper der Syphilitischen Toxine vorhanden sind, welche eine grosse Affinität zum Lecithin besitzen. Nach meiner Ansicht sollten Verbindungen entstehen ähnlich den Toxolecitiden. Die im Körper vorhandenen Toxine sollten das Lecithin binden, das sonst dem Organismus für seine speciellen Aufgaben zu Gute kommt. Diese Verbindung zwischen Lecithin und syphilitischem Toxin sollte auf Grund meiner Versuche durch den Darm im Kothe ausgeschieden werden. Wenn diese Annahme richtig war, so musste durch das syphilitische Toxin allmählich der Organismus einer Verarmung an Lecithin verfallen. Diese Verarmung sollte den Grund abgeben für die Entstehung der Tabes oder der Paralyse. Mit dieser Hypothese wurde die Tabes und Paralyse aus einer Organerkrankung in die Reihe der Allgemeinerkrankungen gerückt. Nicht nur das Nervensystem ist dann erkrankt, sondern der ganze übrige Organismus, da ja bekanntlich das Lecithin in der Zellfunktion eine grosse Rolle zu spielen hat. Denn das Lecithin bildet einen Theil der semipermeablen Membranen der Zellen, deren Vorhandensein für die osmotischen Vorgänge ausschlaggebend ist. Wenn nun ferner meine Hypothese richtig ist, so muss man nicht nur Veränderungen im Centralnervensystem finden können, es müssen auch solche an anderen Organen vorhanden sein. Ja, diese Veränderungen an anderen Organen müssen einen viel sichereren Beweis für meine Annahme ergeben, als die Veränderungen im Gehirn. Denn wenn man im Centralnervensystem, besonders bei der Tabes, eine Verminderung an Lecithin feststellt, so wäre der Einwurf berechtigt, dass die Degeneration der Hinterstränge als das Primäre eine Abnahme an Lecithin, an dem das



Nervensystem besonders reich ist, zur Folge haben müsste. Lässt sich aber an anderen Organen eine Verminderung des Lecithingehaltes auffinden, so ist dort der Einwand unmöglich, dass es sich um einen secundären Process handelt. Ausserdem ergiebt sich aus meiner Hypothese, dass im Blut, in dem ja wahrscheinlich die syphilitischen Toxine nach der grundlegenden Entdeckung Wassermann's kreisen, eine Steigerung des Lecithinspiegels vorhanden sein muss. Wenn ich also meine Hypothese beweisen wollte, so war der Weg für mich vorgezeichnet. Ich musste einmal im Serum von Syphilitischen, von Tabikern und Paralytikern den Lecithingehalt bestimmen, dann musste ich ein Organ untersuchen, das normal grössere Mengen Lecithin enthält und schliesslich noch einmal an weiteren Kranken feststellen, ob meine Entdeckung, dass der Koth der Tabischen und Paralytischen mehr Lecithin enthält als normal, aufrecht zu erhalten ist. Nun hat aber auch die Entdeckung Wassermann's in uns die Vorstellung gefestigt, dass im Serum der Syphilitiker, Tabiker und Paralytiker gewisse Stoffe kreisen, welche vielleicht zum Lecithin eine besondere Affinität haben. Wenigstens liess die Entdeckung von Porges und Meyer, dass das Lecithin das syphilitische Antigen ersetzen kann, diese Annahme berechtigt erscheinen. Ich habe darum auch bei allen Fällen, bei denen ich das Serum chemisch auf Lecithin untersuchte, die Wassermann'sche Reaction geprüft. Und ich glaube, dass gerade durch den Vergleich dieser beiden Versuchsreihen sich nicht nur interessante, sondern auch praktisch wichtige Resultate ergeben haben.

Im Ganzen wurden von mir 19 Sera von an Tabes leidenden Kranken untersucht und 6 Paralytiker-Sera. Ausserdem habe ich mit Dr. Blumenthal zusammen 10 Sera von Syphilitikern aus der Hautklinik der Charité von Herrn Geheimrath Lesser untersucht. Die Untersuchungen an den Sera von Luetikern werden noch von uns beiden fortgesetzt, um verschiedene Fragen weiter zu studiren. Schliesslich habe ich mit Dr. Glikin am Thierphysiologischen Institut der Landwirthschaftlichen Hochschule das Knochenmark von 5 Paralytikern und 1 Tabiker untersucht. Auch diese Untersuchungen werden noch fortgesetzt.

Ehe ich nun über die Resultate der verschiedenen Untersuchungen berichte, möchte ich mit einigen Worten auf die Methode der Lecithinbestimmung eingehen. Es erscheint mir dies sehr wichtig, da es darauf ankommt, eine Methode zu haben, welche möglichst alles Lecithin aus den Organen extrahirt. Nach den neuesten Untersuchungen über die Lecithine erscheint diese Extraction nicht ganz einfach. Aus den Arbeiten von Thudichum[1]), ferner von Erlandsen[2]), Bang[3]), schliesslich von Thierfelder[4]) und seinen Schülern haben wir erfahren, dass es Lecithine giebt, welche nur in Alkohol löslich sind. Schon Hoppe-

1) Thudichum, Chemische Constitution des Gehirns. 1901.

2) Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 51. S. 71.

3) Ergebnisse der Physiologie. Bd. 2.

4) Stern u. Thierfelder, Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 53; Mac Leau. Bd. 57.



Seyler hatte darauf hingewiesen, dass ein Theil des Lecithins an Eiweissstoffe gebunden ist und dass dieser Theil sich schwer in Aether löse. Die vorher erwähnten Untersuchungen zeigen aber, dass es sich um bestimmte Verbindungen handele, welche nicht identisch sind mit den Lecithinen, die in Aether löslich sind. Die Vorschriften, welche in Hoppe-Seyler's Handbuch zur Extraction des Lecithins gegeben werden, sind nicht genügend, um alles Lecithin aus den Organen oder aus den Excreten zu gewinnen. Daher mag es kommen, dass z. B. Kauffmann in seiner „Monographie über die Pathologie des Stoffwechsels bei Paralytikern" so geringe Werthe erhält. Ich werde allerdings noch später auf diesen Punkt zurückkommen. Um möglichst alles Lecithin, das vorhanden ist, zu gewinnen, habe ich die Methode von Dr. Glikin angewandt. Darnach wird das Serum mit Seesand getrocknet bei etwa 36°. Es wird dann 24 Stunden im Soxleth mit Aether extrahirt, dann 24 Stunden mit Alkohol und schliesslich wieder 24 Stunden mit Chloroform. Die so erhaltenen Extracte werden verdampft, die Rückstände mit Aether aufgenommen, filtrirt und schliesslich der Aether des Filtrates verjagt. Der Rückstand ist als Rohfett anzusehen. Er wird nach der Neumann'schen Methode aufgeschlossen, mittelst Salpeterschwefelsäuregemisch und dann nach Neumann bestimmt. Die Berechnung des Lecithins aus der gefundenen Phosphorsäure ist eigentlich nach den heutigen Untersuchungen nicht recht zulässig, da wir wissen, dass es Lecithine giebt, die einen höheren Procentgehalt an Phosphor haben als 3,6. Wenn ich mich doch entschlossen habe, in dieser Arbeit die Lecithinzahlen zu berechnen, so geschieht dies aus dem Grunde, um einen gewissen Anhalt zu haben für die vorhandenen Mengen an Fett, welche im Serum Normaler wie der uns hier beschäftigenden Kranken kreisen. Die Bestimmungen im Kothe wie im Knochenmark werden nach denselben Grundsätzen ausgeführt.

Wie wichtig es ist, die zu extrahirenden Stoffe gründlich mit Alkohol zu extrahiren, geht aus meinen Untersuchungen der verschiedenen Extracte hervor, worauf auch E. Schultze[1]) besonders hinweist. Ich habe sowohl im Serum normaler wie in dem der Tabiker, Luetiker und Paralytiker gesondert den Phosphorgehalt des Aether-, Alkohol- und Chloroform-Extractes bestimmt (Tabelle I).

Es ergiebt sich also aus diesen Untersuchungen, dass im Serum nur sehr geringe Mengen ätherlösliche Lecithine enthalten sind. Die grössten Mengen finden sich im Alkoholextract, doch kann unter Umständen der Alkoholextract ebenso wie der Chloroformauszug gleiche Mengen Lecithine enthalten. Nach der Behandlung mit Alkohol scheinen die Lecithine ätherlöslich zu werden. Denn verschiedentlich habe ich beobachten können, dass der ganze Alkoholextract im Aether nachher löslich war, ohne dass sich noch ein Rückstand ergeben hätte. Ich gehe auf diese Thatsache deswegen ein, weil jüngst in einer Discussion

1) E. Schulze, Ueber die Darstellung von Lecithin usw. Zeitschr. f. physiol. Chemie. Bd. 55. S. 338.



Tabelle I.

	Extract.	Fett	Lecithin
Normal No. 10	Aether	0,864	—
	Alkohol	0,746	1,033
	Chloroform	0,842	0,886
Normal No. 8	Aether	2,641	geringe Mengen
	Alkohol	2,221	1,431
	Chloroform	0,387	1,021
Lues No. 1	Aether	0,918	Spuren
	Alkohol	0,935	1,093
	Chloroform	0,486	1,034
Lues No. 7	Aether	5,709	0,461
	Alkohol	2,041	1,473
	Chloroform	1,140	1,574
Tabes No. 8	Aether	1,173	—
	Alkohol	1,693	1,158
	Chloroform	0,066	1,350
Paralyse No. 10	Aether	2,185	—
	Alkohol	1,700	1,589
	Chloroform	0,095	1,222

Leonor Michaelis behauptet hat, dass Lecithinpeptone überhaupt nicht in Aether zu lösen seien.

Im Ganzen wurden von mir 12 normale Sera auf Lecithin untersucht. Es handelt sich meistens bei der Herkunft dieser Sera um Kranke der Charité, die sich in der Reconvalescenz befanden oder um solche, die an leichtem Rheumatismus litten.

Keines dieser Sera zeigte eine Ablenkung. In Tabelle II finden sich diese Sera zusammengestellt: In der ersten Reihe der Ausfall der Wassermann'schen Reaction, in der zweiten der Gehalt von 1000 g

Tabelle II.

No.	Diagnose	Name	Wasser-mann'sche Reaction	1000,0 g Serum		Bemerkungen
				Fettgehalt	Lecithin	
1	Neuritis	S.	—	5,743	0,875	—
2	Leichte Myocarditis, Reconvalescenz	Pl.	—	2,886	1,234	—
3	Rheumatismus	Br.	—	2,639	2,062	—
4	do.	Si.	—	3,801	2,434	—
5	Neurasthenie	Sp.	—	5,336	2,159	—
6	Hysterie	W.	—	3,527	2,664	Blutentnahme nach dem 2. Frühstück
7	do.	W.	—	4,239	2,486	2. Blutentnahme 8 Tage nach der ersten
8	Neurasthenie	J.	—	5,249	2,451	—
9	Lupus	Tr.	—	4,109	2,216	—
10	Normal	H.	—	2,452	1,919	—
11	do.	Tr.	—	4,852	2,313	—
12	do.	Fr.	—	0,559	2,272	—



Serum an Fett abzüglich des Lecithins und in der dritten Reihe die in 1000 g Serum enthaltenen Mengen Lecithin. Die höchsten Werthe, welche ich gefunden habe, sind 2,66 g Lecithin. Bei diesem Kranken konnte ich im Verlauf von etwa 8 Tagen zweimal einen Aderlass vornehmen. Bei der zweiten Untersuchung wurde der Gehalt an Lecithin auf 2,48 bestimmt. Es ist also eine ziemlich geringe Schwankung des Lecithingehaltes zu constatiren. Im Durchschnitt kann man wohl sagen, dass der Lecithingehalt bei normalen Menschen etwa 2—2,2 g beträgt. Bornstein, der vor Kurzem ebenfalls Bestimmungen des Lecithingehaltes im Serum Normaler und Paralytiker angestellt hat, giebt für normale Menschen einen Gehalt von 2,2—2,4 pCt. an. Erben giebt als normalen Lecithingehalt im Serum 1,8; 2,0; 2,1 pCt. an. Vergleicht man mit diesen Lecithinzahlen den Gehalt des Serums an Fett, so sieht man, dass hier bei Weitem grössere Schwankungen vorhanden sind. Während der Gehalt an Lecithin zwischen 0,87 und 2,66 variirt, so ist der Fettgehalt in einer viel grösseren Breite variabel, von 0,56 bis 5,74. Nun kann man nicht den Einwand erheben, dass der Fettgehalt hier als Folge der Nahrungsaufnahme anzusehen ist. Den in der Charité befindlichen Kranken wurde stets das Blut vor dem ersten Frühstück entnommen. Nur der Patient, bei dem zweimal das Blut untersucht wurde, hatte das erste wie das zweite Frühstück genossen. Bei den ambulanten Patienten, von denen das Blut entnommen wurde, war zwischen dem ersten Frühstück und der Blutentnahme immer ein Zeitraum von 6 Stunden gelegen, in denen sie nichts genossen hatten. Zum ersten Frühstück erhielten diese Menschen stets eine Tasse schwarzen Kaffee und zwei trockene Semmeln.

Tabelle III.

No.	Diagnose	Name	Wassermann'sche Reaction	1000,0 g Serum		Bemerkungen
				Fettgehalt	Lecithin	
1	Lues	Z.	+++	2,337	2,128	—
2	do.	Bd.	+++	2,702	2,586	—
3	do.	H.	+++	4,921	2,915	—
4	Lues, Primäraffection	N.	+	0,774	2,893	—
5	do.	N	+++	3,947	2,503	—
6	Lues	Schw.	+++	3,829	3,743	—
7	do.	Fw.	+	3,099	4,015	—
8	Luetische Hemiplegie	Schl.	+	7,938	3,509	—
9	do.	Schl.	—	1,121	1,954	nach Schmiercur
10	Lues	Z.	+++	2,719	3,898	—
11	do.	W.	+++	2,165	2,596	—

In Tabelle III finden sich die von mir in Gemeinschaft mit Dr. Blumenthal untersuchten Sera von Luetikern. Bei allen diesen wurde die Wassermann'sche Reaction positiv gefunden. Bei einem Fall einer luetischen Hemiplegie wurde die Untersuchung zweimal vorgenommen, einmal vor und das zweite Mal nach der Schmierkur.



Während das Serum vor der Schmierkur ablenkte, war nach derselben die Ablenkung geschwunden. Vor der Schmierkur war bei dieser Patientin der Lecithingehalt 3,5. Nach der Schmierkur betrug er nur 1,95. Auf dieses interessante Ergebnis müssen wir nachher noch einmal zurückkommen. Bei einem zweiten Patienten wurde ebenfalls das Serum zweimal untersucht. Es handelte sich bei ihm um einen Primäreffect. Bei der ersten Untersuchung war die Ablenkung nur schwach. Der Lecithingehalt betrug 2,89. Bei der zweiten Untersuchung, bei der die Ablenkung sehr ausgesprochen war, war er auf 2,5 gesunken. Aus der Tabelle ersieht man, dass bei Luetikern der Lecithingehalt deutlich erhöht ist. Vier Luetiker von den 10 haben einen Lecithingehalt über 3,5 g. Der Fettgehalt schwankt auch hier wieder in weiten Grenzen. Es lässt sich nicht wie beim Lecithingehalt eine Steigerung über das Normale feststellen, sondern wir erhalten auch hier Zahlen, welche durchaus im Rahmen der Zahlen bleiben, die wir bei Normalen feststellen können, nur der Werth von 7,9 in dem ersten Serum der luetischen Hemiplegie. erscheint sehr hoch.

Auch bei den 19 Tabikern und den 7 von mir untersuchten Paralytikern können wir eine erhebliche Steigerung des Lecithingehaltes im Serum constatiren. Die Höchstzahl, welche erreicht wurde, ist 6,15 pM. Ebenso fand O. Bornstein[1]) bei Paralytikern einen Gehalt von 4,0—4,4 pM. Lecithin im Serum und Kauffmann in einem Fall 3,6 pM. Lecithin. Bei einem Paralytiker konnte ich überhaupt kein Lecithin im Serum

Tabelle IV.

No.	Diagnose	Name	Wasser-mann'sche Reaction	1000,0 g Serum Fettgehalt	1000,0 g Serum Lecithin	Bemerkungen
1	Tabes	Och.	+	—	1,564	—
2	do.	Wa.	+	5,728	2,575	—
3	do.	Frd.	++	6,442	3,031	—
4	do.	Fr.	+++	—	1,869	—
5	do.	Fr.	+++	0,0	4,741	6 Tage 3,0 Cholesterin in 100 g Oel
6	do.	Kl.,Vater	+++	3,065	2,689	—
7	do.	Kl.,Sohn	+++	0,354	2,814	Lues congenita
8	do.	Spr.	+	2,962	2,508	—
9	do.	Rg.	++++	4,278	4,096	—
10	Paralyse	Schk.	+++	3,980	2,811	Schmiercur
11	do.	Schb.	+++	1,339	3,058	—
12	do.	Klg.	+++	0,992	3,187	—
13	do.	Gb.	+++	7,964	4,778	Schmiercur. Rothe Blutkörperchen enthielten kein Lecithin
14	do.	Fr.	++++	6,267	0,0	Epileptiker, seit dem 13., Lues seit dem 20. Lebensjahre; in den rothen Blutkörperchen Spuren Lecithin.
15	Taboparalyse	L.	+++	2,280	5,418	

1) Referat Neurol. Centralbl. 1908.



Tabelle V.

No.	Diagnose	Name	Wasser-mann'sche Reaction	1000,0 g Serum Fettgehalt	Lecithin	Bemerkungen
1	Tabes	M.	—	3,202	2,004	—
2	do.	Bl.	—	2,75	2,25	—
3	do.	Bl.	—	4,837	2,843	2. Untersuchung nach 3 Monaten
4	do.	J.	—	4,620	2,517	Tabes macht seit 3 Jahren keine Fortschritte
5	do.	Lk.	—	2,396	1,037	—
6	do.	Lk.	—	0,942	4,750	6 Tage 3,0 Cholesterin in 100 g Oel, 4 Tage danach 2. Blutentnahme
7	do.	Stb.	—	5,046	3,156	—
8	do.	Mor.	—	0,993	3,449	—
9	do.	Fr.	—	4,745	3,4	Lues congenita
10	do.	Gr.	—	2,887	5,304	—
11	Paralyse	H.	—	—	6,154	—

finden. Vergleicht man nun aber die Zahlen in Tabelle IV und V, in denen die Tabiker und Paralytiker gesondert wurden nach ihrer positiven oder negativen Wassermann'schen Reaction, so ergiebt sich das interessante Resultat, dass der Lecithinspiegel bei denjenigen Tabikern und Paralytikern am höchsten ist, die keine Ablenkung haben. Hier ist zu betonen, dass es bei allen diesen nicht ablenkenden Sera sich um solche von Patienten handelte, die von einer überstandenen Lues wussten. Während bei den Sera mit positiver Reaction der Höchstwerth 4,7 ist, wird er bei den negativen Fällen von zweien überschritten und zwar um ein beträchtliches. Man muss sich vor Augen halten, dass es sich hier um 1000 g Serum handelt. Da wir aber eine Serummenge von 2 bis 2 $^1/_2$ Liter im Minimum im menschlichen Organismus annehmen müssen, so kreist also bei einem Gehalt von 6,1 g pM. Lecithin ein Ueberschuss von 8—10 g im Serum.

Bei zwei Patienten wurde der Gehalt des Serums an Lecithin zweimal bestimmt. In einem Fall war die Wassermann'sche Reaction negativ, in dem anderen positiv. Während die erste Untersuchung bei beiden Fällen ausserordentlich niedrige Werthe ergab, wurde bei der zweiten Untersuchung auch wieder in beiden Fällen 4,7 g Lecithin festgestellt. Die Fälle sind deswegen noch besonders erwähnenswerth, weil sie in der Zwischenzeit 3 g Cholesterin täglich erhalten hatten. Ich lasse es dahingestellt, ob diese Einnahme von Cholesterin eine Einwirkung ausgeübt hat oder ob dies nur Zufälligkeiten sind.

Auf einen anderen Punkt möchte ich hier noch hinweisen. Serum No. 10 der Tabelle V stammt von dem Patienten, den ich in meiner ersten Veröffentlichung erwähnt hatte. Bei ihm war nach Einspritzung von Lecithin die Ablenkung geschwunden. Auch jetzt lenkt sein Serum nicht ab. Es zeigt aber eines der höchsten Werthe an Lecithin. Ich habe seitdem nie wieder direct das Schwinden der Wassermann'schen Reaction nach Lecithin-Injectionen beobachten können. Ich möchte aber



hier auf eine Beobachtung aufmerksam machen. Wenn ich meine Zahlen der ablenkenden und nicht ablenkenden Fälle von Tabes berechne, so ergiebt sich eine erhebliche Verschiedenheit meiner Zahlen mit denen aller übrigen Untersucher. Ich hatte im Ganzen bei 32 Tabikern die Wassermann'sche Reaction ausgeführt, davon waren 18 Fälle positiv und 14 negativ. Ich finde also 56,25 pCt. positiv und 43,75 pCt. negativ, dagegen ist die Durchschnittszahl bei den übrigen Untersuchungen 70 pCt. positiver und 30 pCt. negativer Fälle. Sobald ich aber diejenigen negativen Fälle abziehe, im Ganzen 6 Fälle, welche von mir schon früher längere Zeit mit Lecithin-Injectionen behandelt worden sind, so komme ich zu den gleichen Zahlen wie die übrigen Untersucher, zu 69,23 pCt. positiver und 30,77 pCt. negativer Fälle. Man könnte indirect daraus den Schluss ziehen, dass auch bei diesen durch Injection von Lecithin die Wassermann'sche Reaction negativ geworden ist. Porges[1]) hat in einem Falle nach neunwöchiger Lecithinbehandlung ebenfalls die Ablenkung schwinden sehen.

In meiner ersten Veröffentlichung über diese meine Untersuchungen hatte ich die Lecithinmengen angegeben, welche ich im Kothe von zwei Tabikern und einem Taboparalytiker gefunden hatte. Ich habe nun bei zwei weiteren Tabikern und zwei Paralytikern noch Stoffwechselversuche angestellt. Von den beiden Tabikern zeigte der eine eine positive Wassermann'sche Reaction, der andere eine negative. Alle vier Kranke haben eine gleichmässige Nahrung erhalten und zwar: 1500 ccm Milch, 150 g Fleisch, 200 g gekochten Reis, 100 g Butter und 210 g Weissbrot. Bei den beiden Tabikern dauerte der Versuch 16 Tage. Im Beginn wurde eine Blutentnahme gemacht und am letzten Tage der Nachperiode. Die beiden Patienten erhielten vom 7.—13. Tage täglich 3 g Cholesterin. Bei den beiden Paralytikern erstreckte sich der Versuch nur über 5 Tage. Bei beiden Kranken wurde eine Schmierkur vorgenommen. Aus Tabelle VI ergiebt sich, dass sich bei beiden Paralytikern eine Steigerung des Lecithingehalts im Serum, aber ein geringerer Gehalt an Lecithin im Koth fand. Dagegen hatten die beiden Tabiker erhebliche Lecithinmengen im Koth. Bei beiden ist der Gehalt des Serums im Lecithin auffällig gering in der ersten Periode, während im Gegensatz dazu die Ausscheidung im Koth aussergewöhnlich hoch ist. Bei dem Tabiker Fr. sinkt nun die Ausscheidung im Koth, während der Lecithingehalt im Serum ansteigt. Bei dem Tabiker L. erreicht die Lecithinmenge in der zweiten Periode den enormen Werth von 7,2 g. Ich möchte allerdings glauben, dass hier das Oel, welches zur Lösung des Cholesterin diente, dazu beigetragen hat, die Ausscheidung zu erhöhen. Vielleicht haben die grossen Fettmassen rein physikalisch das Lecithin mitgeführt. Aus der Gegenüberstellung der Lecithinausscheidung im Koth und der im Serum kreisenden Lecithinmengen ersieht man, dass ein Parallelismus zwischen beiden Vorgängen nicht immer vorhanden sein muss. Es wäre möglich, dass zeitweise in irgend einem Organ Retentionen von Lecithin stattfänden ehe diese Mengen in den Darm entleert werden. Vielleicht

1) Wiener klin. Wochenschr. 1908. S. 748.

Tabelle VI.

		Wassermann-sche Reaction	Lecithin im Koth pro die	Fett im Koth	Lecithin und Nahrung	1000 g Serum Lecithin im Serum	 Fett im Serum	
1	Tabopara-lytiker J.		Per 1. 4,078 „ 2. 2,42	14,83 13,80	8,26	—	—	—
2	Tabiker W.	+	„ 1. 3,112 „ 2. 0,799	7,26 8,2		2,575[1])	5,728	
3	Tabische Schl.	+	„ 1. 0,466 „ 2. 0,136 „ 3. 0,557 „ 4. 1,534	2,62 3,82 5,97 8,09	4,32	—	—	
4	Tabiker Fr.	+++	„ 1. 2,299 „ 2. 1,872 „ 3. 1,116		7,83 7,83 7,83	1. 1,869 2. 4,741	0,0	
5	Tabiker L.	—	„ 1. 3,084 „ 2. 7,221 „ 3. 4,252		7,83 7,83 7,83	1. 1,037 2. 4,750	2,396 0,942	—
6	Paralytiker G.	+++	0,1311			4,778	7,964	in den rothen Blutkörperchen 0,0 Lec.
7	Paralytiker Sch.	+++	0,510		7,83	2,803	3,988	—

spielt die Leber und die Gallenblase das vermittelnde Organ, über welches die Ausscheidung der Lecithide vom Blut in den Darm erfolgt.

Betrachtet man nun die ganze Tabelle, welche die Untersuchungsergebnisse von 7 Kranken enthält, so ergiebt es sich, dass die Ausscheidung des Lecithins im Koth durchaus nicht andauernd hoch ist. Bei No. 2 ist die Ausscheidung in der ersten Periode hoch und in der zweiten Periode übersteigt sie kaum die normalen Werthe. Bei No. 3 ist die Ausscheidung in den ersten drei Perioden also während 15 Tage niedrig, um dann in der Nachperiode einen hohen Werth zu erreichen. Wenn daher **Kauffmann** bei seinen Untersuchungen Phosphormengen gefunden, die etwa denen Normaler entsprechen, so erscheint dies nach meinen Untersuchungen wohl möglich. Ich bin aber nicht sicher, ob nicht auch die durchaus nicht zureichende Methode, die **Kauffmann** anwandte, an dem geringen Befund an Phosphorsäure schuld ist. **Kauffmann** findet im Serum eines Paralytikers 3,64 g Lecithin in 1000 ccm Serum. Ihm ist nicht klar, wie man bei der erheblichen Menge von Lecithin im Serum von einer Lecithinverarmung sprechen kann. Ich hoffe, meine Auseinandersetzungen werden dazu führen, Klarheit zu schaffen. Dagegen möchte ich einen Irrthum berichtigen, dem ich in meiner ersten Publication verfallen bin. Ich habe damals angenommen, dass die Abnahme des Lecithingehaltes im Kothe von der ersten zur zweiten Periode bei den Tabikern, die ich untersuchte, zurückzuführen sei auf die von mir bei ihnen gemachten Lecithininjectionen. Aus der

1) Die Lecithinbestimmung im Serum ist 1 Jahr nach dem Stoffwechselversuch vorgenommen worden.



Gesammtheit der Zahlen der Tabelle VI muss man jedoch schliessen, dass die Höhe der Lecithinausscheidung an sich gewissen Schwankungen unterworfen ist.

Ich hatte im Anfang dieser Arbeit auseinandergesetzt, dass vom theoretischen Standpunkt eine Verarmung des Organismus an Lecithin sich in allen Organen, die Lecithin enthalten, offenbaren müsse. Ich hatte angenommen, dass eine solche Verminderung sich im Knochenmark würde nachweisen lassen. Das Knochenmark enthält nach Glikin erhebliche Mengen Lecithin, selbst bei einem 88jährigen Manne werden in den Röhrenknochen noch 1,83 g Lecithin auf 100 g Fett gefunden. Ein 34jähriger Mann hatte 3,30 g Lecithin im Knochenmark. Im Durchschnitt findet Glikin[1]) beim erwachsenen Menschen 2,4 g Lecithin. Meine Untersuchungen in Gemeinschaft mit Dr. Glikin an den Röhrenknochen von 5 Paralytikern und einem Tabiker, die alle im Alter von 30—45 Jahren standen, ergaben nicht nur eine Verminderung des Lecithingehaltes, sondern einen vollkommenen Schwund oder nur geringe Spuren Lecithin. Der Höchstgehalt, den wir fanden, war 0,29 pCt. bei einer Paralytischen im Alter von 31 Jahren. Es stellt dies den zehnten Theil des normalen Befundes dar[2]). Im Anschluss an diese überaus einheitlichen Ergebnisse unserer Untersuchung des Knochenmarks möchte ich einen Befund erwähnen, welcher in Parallele zu setzen ist mit diesen Ergebnissen und der meines Erachtens, wenn auch bislang nur in 2 Fällen constatirt, ausserordeutlich interessant ist. Ich fand bei dem Paralytiker G., No. 13 der Tabelle V, in den rothen Blutkörperchen keine Spur von Lecithin, bei dem Paralytiker Fr. nur Spuren Lecithin. Da ja die rothen Blutkörperchen aus dem Knochenmark stammen, so ist anzunehmen, dass bei diesen Paralytikern das Knochenmark schon seines Lecithingehaltes beraubt war. Interessant ist dieser Befund deswegen, weil wir meinen, dass ohne Lecithin eine Zelle nicht functionsfähig ist. Ein Analogon zu diesem Befunde, bilden die Untersuchungen Erben's[3]), der fand, dass bei Diabetikern der Lecithingehalt der rothen Blutkörperchen abnimmt. Dazu kommen dann noch die Ergebnisse der Untersuchungen von Klemperer und Umber[4]). Sie fanden im Coma diabeticum eine Vermehrung des Lecithingehaltes im Blute. Ebenso haben Frugoni und Marchetti[5]) im Coma diabeticum eine Lipoidämie nachgewiesen. Durch

1) Glikin, Biochem. Zeitschrift. Bd. IV. S. 235.

2) In zwei Fällen, die ich jüngst untersuchte, fand ich normalen Lecithingehalt im Knochenmark. Bei dem einen Fall ist es zweifelhaft, ob eine Paralyse vorgelegen hat. In dem anderen Fall ist dagegen die Diagnose einer Paralyse als sicher anzusehen. Hier scheint es sich um eine sehr langsam verlaufende Form gehandelt zu haben, die intercurrent durch eine Tuberculose zum Abschluss gelange. Für den langsamen Verlauf spricht wenigstens die Angabe der Krankengeschichte, dass die Pat. sich etwa bis 14 Tage vor dem Exitus noch ruhig, geordnet und freundlich gehalten habe. Die Dauer der Krankheit scheint zwei Jahre betragen zu haben.

3) Erben, Wiener klin. Wochenschr. Sitzungsber. 1907. S. 1417.

4) Klemperer und Umber, Zeitschrift f. klin. Med. 1907. S. 145.

5) Frugoni und Marchetti, Berliner klin. Wochenschr. 1908. S. 1844.



diese Thatsachen werden die tabischen Veränderungen, die bei Diabetes nicht selten gefunden werden, in ein neues Licht gerückt. Man sieht, dass auch hier das Lecithin eine Rolle spielt.

Ehe ich auf die Besprechung meiner Befunde eingehe, möchte ich noch auf die Untersuchung von Apelt und Schumm mit einigen Worten hinweisen. Diese beiden Autoren haben in der Spinalflüssigkeit die Phosphorsäure bestimmt. Sie fanden, abgesehen von der Urämie, die höchsten Werthe an Phosphorsäure in der Spinalflüssigkeit der an Dementia paralytica leidenden Kranken. Als Parallelbefund zu dem von Apelt und Schumm[1]) festgestellten hohen Gehalt der Spinalflüssigkeit an Phosphorsäure bei einem Fall von Urämie kann ich berichten, dass ich ebenfalls bei einer Urämischen im Coma 3,95 g Lecithin gefunden habe. Stellt man dazu noch die Reichardt'schen[2]) Resultate, dass bei narkotisirten Hunden eine Zunahme des Lecithingehaltes des Serums stattfindet, so ergiebt sich daraus, dass wohl vorübergehend eine Steigerung des Lecithingehaltes im Serum unter dem Einwirken narkotischer Stoffe eintritt, während aber im Serum der Luetiker, Tabiker und Paralytiker dauernd eine Steigerung des Lecithinspiegels im Serum vorhanden ist.

Fassen wir die Resultate unserer Untersuchung zusammen, so ergiebt sich einmal eine erhebliche Steigerung des Lecithinspiegels im Serum. Diese Steigerung erreicht nicht nur 50 pCt., sondern auch 100 und 200 pCt. Die Vermehrung des Lecithins im Serum erscheint um so klarer, sobald man sich vor Augen hält, dass doch ungefähr im menschlichen Organismus $2^1/_2$ Liter Serum kreisen. Nimmt man an, dass für gewöhnlich 5 g Lecithin im Serum sich finden, so kreisen schon bei einer Vermehrung des Lecithingehaltes um 50 pCt. $7^1/_2$ g Lecithin. Bei einem Gehalt von 3,5 g Lecithin in 1000 ccm Serum würde dann das Plus 3,75 g betragen und bei 6 g in 1000 ccm Serum 10 g Lecithin. Kaufmann meint, dass es nicht leicht zu verstehen wäre, wie bei der reichlichen Nahrungsaufnahme von Lecithin eine Verarmung an Lecithin im Organismus stattfinden könne. Im Durchschnitt nehmen wir ungefähr bei einer gemischten Nahrung 8 g Lecithin täglich auf. Im Fall 3 meiner ersten Publication, der Milch 2 Liter, Schabefleisch 100 g, Kartoffelmus 200 g, Weissbrot 75 g und 60 g Butter erhielt, betrug der Mittelwerth der täglichen Lecithineinnahme 4,317 g. Nach den verschiedenen Untersuchungen wird sicher im Darm ein Theil der Lecithine durch Darm- und Pankreasfermente zerlegt. Ob eine Synthese des Lecithins im Organismus stattfindet, ist nicht mit Sicherheit anzunehmen. Im jugendlichen Alter ist sie vielleicht wahrscheinlich. Wenn 60 pCt. des in der Nahrung eingeführten Lecithins der Zersetzung entgingen, so würden nicht viel mehr als 5 g Lecithin in das Serum gelangen können. Diese Menge würde den täglichen Bedarf des Organismus decken müssen. Es ist ja möglich, dass auch noch ein Plus gedeckt werden kann. Immerhin scheint es schon aus blossen Berechnungen nicht unmöglich, dass bei einer dauernden Heranziehung

1) Archiv f. Psych. Bd. 44. H. 2.

2) Zeitschrift f. klin. Med. Bd. 65. H. 3—4.



des Lecithins zu anderen Zwecken als zu denen es physiologisch bestimmt ist, eine Verarmung an Lecithin eintritt. Aus unseren Untersuchungen am Knochenmark geht es aber deutlich hervor, dass diese Annahme einer Verarmung des Organismus an Lecithin nicht in der Luft schwebt. Bei 5 Paralytikern und 1 Tabiker findet sich ein so einheitliches Resultat, wie man es selten bei pathologisch-chemischen Untersuchungen zu sehen Gelegenheit hat. Gerade die Einheitlichkeit der Resultate veranlasste mich schon jetzt Schlüsse aus diesen Befunden zu ziehen, wenn auch manchem vielleicht die Zahl von 6 untersuchten Röhrenknochen noch nicht genügend erscheinen mag. Vielleicht giebt es noch andere Krankheiten, bei denen durch Toxine das Lecithin in Anspruch genommen wird. Die Untersuchungen von Calmette und seinen Schülern[1]) über die Toxine der Tuberkelbacillen, des Tetanus und der Diphtherie sprechen dafür, dass sicher eine grosse Reihe von Bakterien Toxine produciren, die eine Bindung mit dem Lecithin eingehen. Ebenso habe ich schon vorher auf die Affinität der Lecithine zu den Narcotica, sei es, dass sie inhalirt oder im Organismus producirt werden, hingewiesen. In keinem Fall scheinen es aber so dauernde Vorgänge zu sein, die eine Inanspruchnahme des Lecithins herbeiführen wie bei der Lues. Denn wir sehen, dass Luetiker, die vor 20—30 Jahren die Lues acquirirt haben, die in dieser Zeit scheinbar gesund waren, noch immer eine positive Wassermann'sche Reaction aufweisen. Die Ausscheidung des Lecithins scheint durch den Darm zu erfolgen. Wie ich zeigen konnte, scheint sie aber nicht andauernd so gleichmässig zu sein und auch nicht parallel zu gehen mit der Vermehrung des Lecithins im Serum. Ich machte darauf aufmerksam, dass möglicher Weise etwa in der Gallenblase Retentionen stattfänden, so dass die Ausscheidungen dann nur zeitweise auftreten würden. Wenn auch im Detail noch viele Fragen zu beantworten sind, so geht doch aus meinen Untersuchungen so viel hervor, dass im Groben die Hypothese einer Verarmung des Organismus an Lecithin als Ursache der Tabes und Paralyse auf einer sichereren Grundlage zu stehen scheint, als bei meiner ersten Veröffentlichung.

In meiner ersten Publication habe ich die Vermuthung ausgesprochen, dass es sich vielleicht bei der vermehrten Ausscheidung des Lecithins im Kothe um die Ausscheidung von Toxolecitiden handele oder um Verbindungen ähnlicher Natur. Auf Grund des Befundes, dass in einem Fall durch Lecithininjection die Wassermann'sche Reaction, die Anfangs positiv war, sich in ihr Gegentheil umkehrte und ferner auf Grund der Entdeckung von Porges, dass das Lecithin das syphilitische Antigen ersetzen könne, sprach ich die Ansicht aus, dass auch im Organismus innige Beziehungen bestehen zwischen den Körpern, welche die Wassermann'sche Reaction bedingen und dem Lecithin. Sieht man sich nun unsere Zahlen unter diesem Gesichtspunkte an, so muss man zugestehen, dass gerade diejenigen Fälle, welche nicht ablenken, und die sicher Lues gehabt hatten, zum Theil recht hohe, ja die höchsten Werthe an Lecithin

1) C. r. de l'Académie des sciences. 30. März 1908; Petit, C. r. de las soc. de biol. 15. Mai 1908.



geben. Es ist auch eigenartig, dass der Tabiker, bei dem nach Lecithininjectionen die Wassermann'sche Reaction zum Schwinden gebracht wurde, einen so hohen Werth wie 5,3 g Lecithin im Serum aufweist. Für diese Thatsache giebt es nur zwei Möglichkeiten. Entweder hat das Lecithin mit den die Ablenkung bedingenden Körpern nichts zu thun oder aber es besteht thatsächlich eine Beziehung zwischen ihnen. Unter dem ersten Gesichtswinkel wäre die Steigerung des Lecithins im Serum bei Luetikern, Tabikern und Paralytikern im Ganzen schwer verständlich. Um uns ein Bild von dieser Zunahme zu verschaffen, müssen wir immer annehmen, dass irgend welche Stoffe im Serum vorhanden sind, welche das Lecithin an sich fesseln, ebenso wie es bei der Narkose durch die narkotischen Stoffe geschieht. Würden wir aber diese Annahme machen, so sind wir nur noch einen Schritt davon entfernt, die Wassermann'sche Reaction in Beziehung zu setzen zur erkannten Steigerung des Lecithins im Serum. Ich habe schon mehrfach auf die Punkte hingewiesen, die die Annahme einer Affinität zwischen den ablenkenden Körpern und dem Lecithin zn beweisen scheinen. Ich betonte schon vorher, dass es mir zwar noch nicht gelungen sei, durch Lecithin-Injectionen die Wassermann'sche Reaction wieder zum Schwinden zu bringen. Es muss jedoch auffällig erscheinen, dass die Berechnung meiner ablenkenden und nicht ablenkenden Fälle eine Verschiebung um 13,75 pCt. gegenüber denen anderer Forscher zu Gunsten der nicht ablenkenden Fälle ergiebt. Unter diesen Fällen, die nicht ablenken, befindet sich eine Anzahl solcher, die von mir lange Zeit mit Lecithin-Injectionen behandelt worden sind. Ziehe ich die schon behandelten Fälle ab, so erhalte ich dieselben Zahlen wie die übrigen Untersucher. Auch aus dieser Berechnung scheint sich zu ergeben, dass eine Beziehung zwischen Lecithin und dem ablenkenden Körper vorhanden ist. Auf einen anderen Punkt möchte ich noch hinweisen. Während das Lecithin nicht immer das syphilitische Antigen zu vertreten vermag, ist der alkoholische Extract des Ochsenherzens stets als Ersatz für das syphilitische Antigen zu gebrauchen. Nun wissen wir aus den Untersuchungen Erlandsen's, dass der alkoholische Extract des Herzens hauptsächlich Lecithine enthält vom Charakter der Diamidomonophosphatide. Die Beziehung wird noch eine engere, wenn wir uns die Ergebnisse der verschiedenen Extractuntersuchungen des Serums, die ich in Tabelle I angeführt habe, vor Augen halten. Im Serum sowohl Normaler wie der Luetiker, Tabiker und Paralytiker finden sich nur geringe oder gar keine Mengen ätherlöslicher Lecithine. Dagegen ist die Hauptmenge der Lecithine im Alkohol löslich. Es scheint sich also im Wesentlichen bei den Bindungsvorgängen im Serum zwischen ablenkenden Substanzen und Lecithinen um derartige nur alkohollösliche Lecithine zu handeln. Schliesslich möchte ich noch auf ein Factum mich beziehen, welches auch für die Bindung zwischen Lecithin und ablenkenden Substanzen zu sprechen scheint. Im Fall No. 7 der Tabelle III (luetische Hemiplegie) war die Wassermann'sche Reaction positiv und nach einer Schmiercur war die Reaction geschwunden. Bei der ersten Serumuntersuchung vor der Schmiercur betrug der Lecithingehalt 3,5 g, nach der

Schmiercur nur noch 1,95. Stellen wir daneben die andere Beobachtung, in der durch Lecithin-Injectionen die Wassermann'sche Reaction zum Schwinden gebracht wurde, so ergiebt sich hier gerade das Gegentheil. Hier ist der Lecithinspiegel ausserordentlich hoch. Am ehesten würden diese beiden Facta sich erklären lassen durch die Annahme, die wir gemacht haben, dass nämlich zwischen Lecithin und ablenkenden Substanzen eine Bindung stattfindet. Dann wäre die Steigerung auf der einen Seite erklärlich, während es auch verständlich würde, dass durch eine Schmiercur nicht nur, wie man ja schon aus manchen Beobachtungen weiss, die Ablenkung schwindet, sondern auch eine Abnahme des Lecithins resultirt. Ich möchte noch eine Beobachtung anführen, die zu Gunsten dieser Annahme spricht. In einem Falle fand ich im Serum, das 24 Stunden nach einer Lecithin-Injection auf die Ablenkung untersucht wurde, dieselbe vollkommen geschwunden. Das Serum sah wie Milch aus. Bei einer späteren Untersuchung lenkte das Serum wieder ab. Vielleicht liesse sich durch künstliche Steigerung des Lecithins im Serum auch ohne Injection experimentell vorübergehend das Schwinden der Ablenkung herbeiführen.

Supponirt man eine solche Bindung zwischen Lecithin und den Körpern, die die Ablenkung bedingen entweder in rein chemischem oder chemisch-physikalischem Sinne, so würde das Vorhandensein einer Ablenkung besagen, dass im Serum einer solchen Person ein Ueberschuss über Lecithin an ablenkenden Substanzen vorhanden ist. Es liesse sich aber bei negativem Ausfall der Wassermann'schen Reaction das Vorhandensein oder Fehlen von Lues erst dann entscheiden, wenn man wüsste, ob die vorhandene Lecithinmenge im Serum normal oder gesteigert ist. Dafür, dass das Fett in irgend einer Beziehung zu den ablenkenden Substanzen steht, geben meine Untersuchungen keinen Anhalt. Denn die Fettbestimmungen zeigen bei Luetikern, Tabikern und Paralytikern keine Verschiedenheiten gegenüber denen bei Normalen.

Gewiss wird von Vielen die Frage ausgeworfen werden, warum nicht jede Lues, die jahrelang eine Ablenkung im Serum bedingt, zur Tabes und Paralyse führt. Denn bei dem grossen Reichthum an Lipoiden im Centralnervensystem wird ja gerade dieses Organ am ehesten unter einer Verarmung leiden. Es erscheint aber doch nicht unwahrscheinlich, dass diese Verarmung gleichmässig den ganzen Organismus trifft und dass vielleicht bei Individuen, deren Lecithinhaushalt an sich sehr gross ist und bei denen nicht gar zu grosse Mengen ablenkender Substanzen kreisen, die Schädigung des Centralnervensystems durch den Verlust an Lecithin sehr gering ist. Ferner liegt aber auch die Möglichkeit vor, dass bei manchen Individuen das Lecithin aus anderen Organen gezogen wird, die vielleicht bei diesen Individuen einen Locus minoris resistentiae darstellen.

Auf die Bedeutung des Lecithins für den Organismus brauche ich nach den vielen Arbeiten, die über dieses Thema in den letzten Jahren erschienen sind, nicht noch einmal einzugehen. Ich weise nur auf die Arbeiten von Meyer und Overton, von Porges und Höber hin. Höber[1])

1) Höber, Beiträge zur physik. Chemie der Erregung und der Narkose. Arch. f. d. ges. Physiologie. Bd. 120. S. 492.



hat sogar in seiner letzten Arbeit versucht, den Actionsstrom auf die physikalisch-chemischen Veränderungen in den colloidalen Lipoiden, besonders im Lecithin, zurückzuführen.

Es bleibt noch manche Frage bei diesem Problem zu lösen. Besonders wichtig erscheinen mir die Untersuchungen über die Art der Lecithine, welche im Serum kreisen und welche in Verbindung mit den Körpern treten, die die Ablenkung bedingen. Wenn die Behauptung Erlandsen's zu Recht besteht, dass die alkohollöslichen Lecithine stets Diamidomonophosphatide sind, so müsste man annehmen, dass im Serum wesentlich solche sich befinden und dass diese auch wesestlich die Bindung mit den ablenkenden Substanzen eingehen. Auch für unsere therapeutischen Maassnahmen wäre diese Erkenntniss von Wichtigkeit. Denn bis jetzt führt man nur Gemische aller Lecithine ein, während man bei der Erkenntniss, dass bestimmte Lecithine nur das Reactionsproduct abgeben können, man diese Substanzen einzuführen suchen muss. Aus unseren Tabellen geht ferner deutlich hervor, dass das Lecithin nicht die supponirten Luestoxine entfernt. Die einfachste Erklärung ist die, dass das Lecithin sie absättigt. Daraus folgt aber auch, dass das Lecithin nicht als Heilmittel der Syphilis anzusehen ist. Bei der Tabes und Paralyse handelt es sich aber nicht mehr nur um die ablenkenden Körper, sondern um die jahrelang bestehende Entziehung des Lecithins und der daraus resultirenden Verarmung an Lecithin. Erfahrungsgemäss werden Schmiercuren von Tabikern sehr schlecht vertragen. Im Wesentlichen wird es sich darum handeln, zu versuchen, ob man nicht durch Lecithininjectionen der Verarmung an Lecithin entgegen arbeiten kann, vielleicht auch, ob man durch combinirte Anwendung von Quecksilber und Lecithin einmal die Bildung von Luestoxinen beseitigen und das zweite Mal durch Lecithininjectionen dem Organismus wieder neue Lecithinmengen zuführen könnte.

Aus meinen Untersuchungen ergiebt sich also, dass im Serum von Luetischen, Tabischen und Paralytischen der Lecithinspiegel gegen die Norm erhöht ist, dass ferner zeitweise grosse Mengen Lecithin bei Tabikern und Paralytikern im Kothe ausgeschieden werden und dass schliesslich im Knochenmark von Paralytikern und Tabikern ein vollständiger Schwund des Lecithins zu constatiren ist. Es ist wahrscheinlich, dass eine Bindung zwischen Lecithin und ablenkenden Substanzen stattfindet und dass der positive oder negative Ausfall der Wassermann'schen Reaction bei Kranken, die an Lues leiden, abhängig ist von der Menge des vorhandenen Lecithins. Ein negativer Ausfall der Wassermann'schen Reaction könnte einmal besagen, dass keine ablenkenden Substanzen mehr im Serum kreisen oder zweitens, dass genügend Lecithin im Serum vorhanden ist, um die ablenkenden Substanzen abzusättigen. Es erscheint also die Annahme berechtigt, dass die Tabes und Paralyse auf einer Verarmung des Organismus an Lecithin beruht und dass die Lues-Toxine diese Verarmung bedingen.



XLIII.

Aus der I. medicinischen Universitäts-Klinik in Wien.

Versuche über die Einwirkung von Arzneimitteln auf überlebende Coronargefässe.

Von

Hans Eppinger und **L. Hess.**

Die Angriffspunkte der verschiedenen Arzneikörper sind theils die Zellen der Organe, theils das Gefäss- und Nervensystem. In Folge dessen stellen die am lebenden Organismus nach Einverleibung von Arzneien beobachteten Erscheinungen zumeist eine Resultante dar aus einer specifischen Beeinflussung von Organzellen und einer allgemeinen Einwirkung auf Gefässe und Nerven. Das Studium der ersteren für sich allein stösst im lebenden Thierkörper auf unüberwindliche Schwierigkeiten; der einzig mögliche Weg hierzu ist die Beobachtung des isolirten, künstlich durchbluteten Organs. Dieser Weg erweist sich aber auch nützlich für das Studium der Einwirkung von Giften auf die Gefässe, indem das wechselnde Verhalten der Ausflussmenge des künstlich unter bestimmtem Druck durch ein Organ hindurch getriebenen Blutes ein Urtheil erlaubt über die Aenderungen, welche die Weite der betreffenden Gefässe unter der Einwirkung von pharmakologischen Agentien erfährt. Allerdings bleibt bei dieser Methode und eben so bei der der Bestimmung der Ausflussmenge des Blutes am lebenden Thiere unbestimmt, welcher Theil der Gefässbahn (Arterien, Venen, Capillaren) betroffen war. Dem gleichen Bedenken unterliegt die onkometrische Methode. Da mit den Gefässen die Gefässnerven gleichzeitig der Giftwirkung ausgesetzt sind, gestatten beide Methoden nicht, die Gefäss- von der Nervenwirkung zu unterscheiden. Nur eines lässt sich mit Leichtigkeit erkennen, ob nämlich der Angriffspunkt des betreffenden Pharmakon im centralen oder auch im peripheren Nervensystem gelegen ist. Manche Organe zeigen aber eine gewisse Vitalität auch ohne künstliche Circulation. Lässt sich unter solchen Umständen eine Arzneiwirkung feststellen, dann geschieht sie zweifellos direct, zum Mindesten ohne Betheiligung der Gefässe, eine Trennung zwischen Zell- und Nervenwirkung lässt sich auch so nicht strenge durchführen. Ein Schritt weiter war einerseits die Verwendung von Organbrei, anderseits das Studium an isolirten Nerven- und Blutgefässen.



Von wie hoher practischer Bedeutung es sein kann, die Wirkung eines Arzneikörpers auf die Zellen eines Organs, auf seine Gefässe und Nerven getrennt zu kennen, zeigt am besten das Studium der Herzwirkung der Digitalis.

Der günstige Einfluss, den die Körper der Digitalis-Gruppe auf das geschwächte Herz zu nehmen vermögen, ist uns durch die alltägliche, klinische Beobachtung geläufig. Die Darreichung der Digitalis ist keine unbegrenzte und nach Ueberschreitung gewisser Grenzen tritt eine schädliche Einwirkung auf das Herz hervor. Eben so zeigt das Experiment am Thier, dass bei Anwendung von grossen Digitalisdosen die anfängliche Hebung der Herzkraft in ihr Gegentheil umschlagen und das Herz zum Stillstand kommen kann. Auch bei Anwendung von therapeutisch statthaften Dosen stellen sich in manchen Fällen unerwünschte Nebenwirkungen ein, die allem Anschein nach mit der Beeinflussung des Herzmuskels in keinem directen Zusammenhang stehen.

Wegen der in manchen Fällen auftretenden hochgradigen Pulsverlangsamung wurde der Digitalis eine vagotrope Wirkung zugeschrieben. Gewisse Anhaltspunkte führten zu der Annahme, dass auch die Coronargefässe nicht unbeeinflusst bleiben, ein Umstand, der deshalb von grosser practischer Bedeutung ist, weil eine Verbesserung der Digitaliswirkung einerseits durch gleichzeitige Darreichung von negativ vagotropen Mitteln, anderseits von sicher gefässerweiternden Agentien zu erwarten ist. Wäre der Nachweis einer die Coronargefässe verengenden Componente in der Digitalis mit Sicherheit erbracht, so wären wir genöthigt, entweder von vornherein die Anwendung grosser Digitalis-Dosen zu unterlassen oder ihre unerwünschte Einwirkung auf die Coronar-Arterien durch gleichzeitige Zufuhr von gefässerweiternden Mitteln zu paralysiren. Denn darüber kann kein Zweifel bestehen, dass die ungestörte Function eines Organs eine ausreichende Circulation zur Voraussetzung hat.

Es ist bekannt, dass Adrenalin, intravenös verabfolgt, Gefässcontraction und Blutdrucksteigerung zur Folge hat. Den vermehrten Widerstand in der Peripherie vermag das Herz durch vermehrte Arbeit zu überwinden. Eine derartige Mehrleistung des Herzens wäre auffallend, wenn an der allgemeinen Gefässcontraction auch die Kranzarterien betheiligt und daher die Blutversorgung des Herzens verschlechtert wäre. In der That konnte auch Langendorff[1]) nachweisen, dass Adrenalin die Coronargefässe nicht nur nicht verengert, sondern sogar mächtig erweitert.

Für das Studium von Arzneiwirkungen auf isolirte Gefässe eignet sich vorzüglich die Methode von O. B. Meyer[2]), die im Wesentlichen darin besteht, dass die Veränderungen der Länge eines ausgespannten Arterienquerschnittes durch Hebelübertragung auf einer Kymographion-Trommel registrirt werden. Im Princip lehnt sich dieses Verfahren den

1) v. Langendorff, Ueber die Innervation der Coronargefässe. Centralbl. f. Physiologie. 1907. S. 551 ff.

2) O. B. Meyer, Ueber einige Eigenschaften der Gefässmuskulatur. Zeitschrift für Biologie. 48. 1906. S. 352 ff.



älteren kymographischen Methoden an. Vorbedingung ist die Anwendung von Gefässen frisch geschlachteter Thiere, aber auch dann ist wiederholte Controle nöthig.

Des weiteren muss berücksichtigt werden, dass die Gifte nicht wie unter physiologischen Umständen bloss von der Intima her wirken, sondern das Gefäss von allen Seiten umspülen. Wenngleich practisch auch bei diesem Verfahren die Trennung zwischen Gefäss- und Nervenwirkung unmöglich ist, erscheint es doch in vielen Fällen in hohem Grade wahrscheinlich, dass es sich um Nervenwirkung handle. Nach dieser Methode wurden die im Folgenden mitzutheilenden Versuche angestellt. —

Von hohem theoretischen Interesse ist die Frage, ob der von Langendorff aufgedeckte Antagonismus von Herz- und peripheren Gefässen dem Adrenalin gegenüber auch bei anderen Arzneistoffen in Erscheinung tritt. Das Adrenalin ist eine Substanz, die am Sympathicus angreift, seine Wirkung ist Contraction der peripheren, Erweiterung der Herzgefässe. Da ein Antagonismus zwischen sympathischen und autonomen Nerven unzweifelhaft besteht, erschien es möglich, dass sichere „Vagusmittel" im Gegensatz zum Adrenalin die peripheren Arterien erweitern und die Coronargefässe verengen. Ein solches Vagusmittel ist das Pilocarpin und das in seiner Wirkung verwandte Physostigmin. Von beiden steht es fest, dass sie im lebenden Thiere die peripheren Gefässe erweitern. Von beiden liess sich am herausgeschnittenen, frischen Gefässquerschnitte zeigen, dass sie die peripheren Gefässe erweitern, während sie die Coronararterien zur Verengerung bringen. Es scheint somit der Antagonismus zwischen sympathischen und autonomen Nervengiften auch hinsichtlich der Gefässwirkung zu Recht zu bestehen.

Vom Cholin ist es seit Lohmann's[1]) Untersuchungen bekannt, dass es am lebenden Thiere die Gefässe erweitert und am herausgeschnittenen, überlebenden Darm die Bewegungen hemmt. Diese am peripheren Gefässsystem zu constatirende, dem Adrenalin antagonistische Function findet eine Analogie in dem Verhalten der Coronararterien des Herzens: Cholinchlorhydrat bewirkt auch in starker Verdünnung eine Contraction der Kranzgefässe.

Dieser Antagonismus von Herz- und peripheren Gefässen bei Einwirkung von Adrenalin, Pilocarpin, Physostigmin, Cholin ist gleichzeitig wohl ein Hinweis darauf, dass es sich bei den genannten Substanzen in erster Linie um Nerven- und nicht um Gefässmuskel-Beeinflussung handelt. Das Atropin beispielsweise, das sich sonst negativ vagotrop zu verhalten pflegt, lässt einen Gegensatz zwischen Herz- und peripheren Gefässen nicht erkennen; beide werden durch Atropin dilatirt, vielleicht deshalb, weil es sich bei der Atropinwirkung in erster Linie um Beeinflussung der Gefässmuskulatur handelt. Eben so wirkt das Calcium, das sicherlich ein Muskelgift darstellt, gleichsinnig — nämlich contrahirend — auf beide Gruppen von Gefässen. Der Calciumwirkung identisch ist die Wirkung des Barium, conträr die der Nitrite (Natürlich war in

1) Pflüger's Archiv 1908. Bd. 122. S. 203 ff.



allen Fällen die angewendete Giftconcentration so gering, dass Salzwirkung auszuschliessen war).

Geprüft wurde des Weiteren eine ganze Anzahl von bekannten Herz- und Gefässmitteln hinsichtlich ihrer Einwirkung auf die Kranzgefässe. Es stellte sich heraus, dass die Digitaliskörper (Digalen, Digitoxin, Strophantin) die Coronar- und peripheren Arterien verengen, die Coffein- und Theobromin-Salze sie erweitern[1]). Von Jodpräparatenliess sich kein Effect nachweisen. Die von Zülzer[2]) jüngst empfohlene Ergotina styptica Egger erweiterte die Gefässe des Herzens und dürfte auch aus diesem Grunde für die Herztherapie von Wichtigkeit sein.

Uebersichts-Tabelle.

Angewendete Substanz	Coronaria	Peripheres Gefäss
Adrenal. hydrochl. Takamine	Erweiterung	Verengerung
Cholin. hydrochlor. Mercz .	Verengerung	Erweiterung
Physostigmin. salicylic. . . .	Verengerung	Erweiterung
Pilocarpin. hydrochl.	Verengerung	Erweiterung
Chlorbaryum	Verengerung	Verengerung
Digitoxin	Verengerung	Verengerung
Digalen Cloetta	Verengerung	Verengerung
Strophantin Böhringer . . .	Verengerung	Verengerung
Atropin. sulfur.	Erweiterung	Erweiterung
Ergotina styptica Egger . .	Erweiterung	—
Natr. nitrosum	Erweiterung	Erweiterung
Natr. jodatum	ohne Wirkung	ohne Wirkung

In das Versuchsgefäss, das 10 ccm Ringer'sche Flüssigkeit (Temperatur 37 bis 40° C.) enthielt, wurden 1—2 Tropfen einer 1 prom. wässerigen Lösung der jeweils angewendeten Substanz eingeträufelt. Die Jodsalze wurden ausserdem auch in stärkerer Concentration (1 pCt.) geprüft. Bezüglich der näheren Details der Versuchsanordnung siehe die Originalabhandlung von O. B. Meyer, l. cit.

1) In oncometrischen Versuchen an Kaninchennieren fanden Jonescu u. Loewi (Archiv f. experimentelle Pathologie. 1908. Bd. 59. S. 711 ff.) Erweiterung der Nierenarterie durch minimale Digitalisdosen.

2) Zeitschrift f. experimentelle Pathologie und Therapie. Bd. 5. 1908. S. 295.



XLIV.

Aus der Königl. dermatolog. Universitätsklinik zu Breslau.
(Director: Geh. Med.-Rath Prof. Dr. A. Neisser.)

Ueber die hämolytische Wirkung des Sublimats.

Von

Dr. **Sh. Dohi** aus Tokio (Japan).

Es ist seit langem bekannt, dass das Sublimat ein ungemein heftiges Blutgift ist. Genaue Untersuchungen dieser Erscheinung wurden bisher selten vorgenommen. Neuerdings haben nun Detre und Sellei[1]) über die hämolytische Wirkung des Sublimats eine ausführliche Untersuchung gemacht. Im Anschluss daran hat noch Hans Sachs[2]) einige Versuche mitgetheilt. Für Syphilidologen hat die ganze Frage natürlich noch ein besonderes Interesse, und so habe ich Gelegenheit genommen, diese Sublimathämolyse noch einmal zu untersuchen. Im grossen und ganzen stimmen unsere Resultate mit denen von Detre und Sellei überein; doch sind wir in mehreren Punkten zu anderen Ergebnissen gekommen. Wir werden hier die Resultate unserer Versuche etwas genauer mittheilen.

I. Die Blutresistenz gegen die hämolytische Wirkung des Sublimats.

Bei allen unseren Versuchen verwendeten wir nach der Angabe von Detre und Sellei immer eine etwas hypertonische, nämlich 1 proc. Kochsalzlösung. Einerseits stellten wir mit dieser Kochsalzlösung die verschiedenen Concentrationen des Sublimats, und andererseits die 5 proc. defibrinirte Menschenblutemulsion her. Zu je 1 ccm von verschieden verdünnten Sublimatlösungen setzten wir 0,1 ccm der 5 proc. Blutemulsion. Im Verlauf unserer Versuche haben wir die Thatsache festgestellt, dass die äusserst verdünnten Sublimatlösungen, und zwar unter 1 : 500 000, in einigen Stunden nach der Herstellung schon ihre hämolytische Wirkung ganz oder mehr oder weniger verlieren; seitdem haben wir sie jedesmal aus der 1 proc. Originallösung des Sublimats frisch hergestellt.

Die hämolytische Wirkung des Sublimats gegen ungewaschenes

1) Berliner klin. Wochenschr. 24. Juli 1904. Wiener klin. Wochenschr. No. 45, 46. 1904.

2) Wiener klin. Wochenschr. No. 35. 1905.



Menschenblut tritt nur bei einer gewissen Concentration derselben und nach einer gewissen Zeit auf. Bei 37° C innerhalb der ersten Stunde zeigt sich Hämolyse bei einer Concentration von 1 : 10 000—1 : 150 000; bei noch grösserer Verdünnung tritt die Hämolyse erst nach längerer Einwirkung ein. Wir haben die Versuchsröhrchen immer 2 Stunden bei 37° C und dann 18 Stunden bei Zimmertemperatur gehalten. Nach unserer Erfahrung scheint dieses Verfahren viel besser zu sein, weil man dadurch das Resultat viel deutlicher und genauer beobachten kann; dagegen wird durch längere Einwirkung der Wärme (5 Stunden) die klare complette Lösung wieder etwas getrübt.

Nach mehreren Untersuchungen des ungewaschenen Menschenblutes haben wir durchschnittlich die folgende Scala bekommen:

Tabelle I.

Verdünnung des Sublimats	1 Std. in 37° C.	2 Std. in 37° C.	18 Std. in Zimmertemperatur
1 : 10 000	etwas	etwas	Die obere Schicht der Flüssigkeit gelbröthlich klar, und auf dem Boden mehr oder weniger weissliche Niederschläge.
1 : 12 500	incomplet	incomplet	
1 : 15 000	incomplet	incomplet	
1 : 25 000	incomplet	incomplet	
1 : 50 000	incomplet	incomplet	
1 : 75 000	complet	complet	complet
1 : 100 000	complet	complet	complet
1 : 150 000	Spuren	complet	complet
1 : 200 000	0	complet	complet
1 : 250 000	0	complet	complet
1 : 333 000	0	Spuren	complet
1 : 400 000	0	0	complet
1 : 500 000	0	0	complet
1 : 600 000	0	0	incomplet
1 : 750 000	0	0	stark
1 : 1 000 000	0	0	Spuren
1 : 1 500 000	0	0	0

Die Lösungszone der Sublimatverdünnung reicht von 1 : 10 000 bis 1 : 1 000 000. An der oberen Grenze dieser Lösungszone, nämlich 1 : 10 000—1 : 50 000, tritt keine complette Lösung ein, sondern bei Zimmertemperatur sieht man nach 18 Stunden mehr oder weniger weissliche Niederschläge auf dem Boden, aber keine rothen Blutkörperchen. Diese Niederschläge bilden sich aus einer chemischen Verbindung zwischen Quecksilber und Eiweiss des Blutes. Sie treten blos bis zu einer Sublimatconcentration von etwa 1 : 50 000 ein; bei weiterer Verdünnung nicht mehr. Die obere Schicht der Flüssigkeit zeigt sich gelb-röthlich klar. Wenn man die Röhrchen schüttelt, so wird die Flüssigkeit wieder undurchsichtig. Je concentrirter die Sublimatlösung ist, desto reichlicher fallen die Niederschläge aus.

Bei verschiedenen Individuen zeigt die obere complette Lösungsgrenze nur wenige Schwankungen. Dagegen weist die untere complette Lösungsgrenze relativ grössere Schwankungen auf, und diese Schwankungen kann man bei der unteren Grenze viel deutlicher und genauer als bei

der oberen beobachten.. Im Laufe unserer Untersuchung schwankte diese untere complette Lösungsgrenze zwischen 1 : 400 000—1 : 750 000 und die partielle Lösung zwischen 1 : 750 000—1 : 1 000 000. Wenn man die Probe noch länger bei Zimmertemperatur fortsetzt, so geht die untere partielle Lösungsgrenze noch weiter nach abwärts.

Wie man bei Tabelle I sieht, tritt die Hämolyse in der ersten Stunde bis 1 : 150 000, in der zweiten bis 1 : 333 000 bei 37° C und in den weiteren 18 Stunden bei Zimmertemperatur bis 1 000 000 ein. Also fängt die Hämolyse desto schneller an, je concentrirter die Sublimatlösung ist. Um die Blutresistenz zu bezeichnen, berechnen wir immer die untere complette Lösungsgrenze nach der ganzen Beobachtungsdauer. Ausser der Concentration und der Einwirkungszeit des Sublimats ist die Schnelligkeit der Hämolyse auch zu der Temperatur proportionirt. Bei niedriger Temperatur tritt die Hämolyse ganz langsam oder unvollständig ein; dagegen bei höherer Temperatur, z. B. im Wasserbade von 45° C tritt die complette Lösung bei Verdünnung von 1 : 150 000 schon innerhalb 20 Minuten ein, während Spuren von Lösung bei derselben Verdünnung in der ersten Stunde bei 37° C sich zeigen.

Die vorher angegebene Scala (Tab. I) ist ein Lösungswerth des nativen Menschenblutes, in dem ausser den Blutkörperchen noch Serum enthalten ist. Wenn die 5 proc. defibrinirte Blutemulsion durch Centrifugiren und Abpipettiren von der serumhaltigen Flüssigkeit befreit wird, und dann solche von neuem mehrfach durch 1 proc. Kochsalzlösung ersetzt wird, so bekommt man eine serumfreie, gewaschene Blutkörperchenemulsion. Diese isolirten Blutkörperchen sind gegen Sublimat viel empfindlicher als die native Blutemulsion. Durch vergleichende Versuche des nativen Blutes und der gewaschenen Blutkörperchen desselben Individuums erhält man folgende Resultate:

Tabelle II.

Verdünnung des Sublimats	1 : 600 000	1 : 750 000	1 : 1 000 000	1 : 1 500 000	1 : 2 000 000
Natives Blut F. W.	complet	incomplet	0	0	0
Gewaschenes Blut F. W.	complet	complet	complet	incomplet	Spuren
Natives Blut E. F.	incomplet	incomplet	Spuren	0	0
Gewaschenes Blut E. F.	complet	complet	complet	incomplet	Spuren

Der Unterschied des Lösungswerthes zwischen beiden beruht nach Detre und Sellei darauf, dass das enthaltende Serum in der nativen Blutemulsion eine neutralisirende Eigenschaft für die vergiftende Wirkung des Sublimats (Schutzwirkung) besitzt. Näheres über die Schutzwirkung des Serums werden wir unter dem betreffenden Kapitel sagen.

Zwischen Syphilitikern und Nichtsyphilitikern konnten wir Verschiedenheit der Blutresistenz nicht constatiren, ebensowenig zwischen dem Blute von Syphilitikern mit positiver oder negativer Syphilisseroreaction.



Wir haben auch im Laufe unserer Versuche Gelegenheit gehabt, das Blut eines Patienten mit Quecksilberidiosynkrasie zu untersuchen. In der Vermuthung, dass das Blut dieses Menschen auch eine empfindlichere Eigenschaft gegen die hämolytische Wirkung des Sublimats haben kann, untersuchten wir den Lösungswerth dieses Blutes und gleichzeitig den des Blutes anderer Menschen als Controle. Doch konnten wir keine Differenz zwischen beiden constatiren.

Was den Einfluss der Quecksilberbehandlung auf die Resistenz des Blutes anlangt, so scheint er uns nach unseren Versuchen nicht bedeutend zu sein. Zum Vergleiche haben wir die Blutresistenz von den schon mit Quecksilber behandelten und nichtbehandelten Patienten untersucht und haben folgende Scala bekommen:

Tabelle III.
Blutkörperchenresistenz von nicht Hg behandelten Individuen.

Fälle	Seroreact.	Verdünnung des Sublimats					
		1:400000	1:500000	1:600000	1:750000	1:1000000	1:1500000
1. R. K.	+	complet	complet	complet	incomplet	Spuren	0
2. F. S.	+	complet	complet	complet	incomplet	Spuren	0
3. H. K.	0	complet	complet	complet	complet	Spuren	0
4. A. G.	+	complet	incomplet	incomplet	mässig	Spuren	0
5. A. H.	+	complet	complet	complet	incomplet	0	0
6. N. T.	0	complet	complet	incomplet	stark	Spuren	0
7. F. E.	—	complet	complet	incomplet	incomplet	Spuren	0

Tabelle IV.
Blutkörperchenresistenz nach Hg-Behandlung.

Fälle	Seroreact.	Hg-Behandlung	Verdünnung des Sublimats					
			1:400000	1:500000	1:600000	1:750000	1:1000000	1:1500000
1. P. S.	0	12 Calomelinject.	complet	complet	incomplet	incomplet	Spuren	0
2. L. S.	0	11 Calomelinject.	complet	incomplet	incomplet	stark	0	0
3. R. S.	0	10 Ol. ciner.-Inject.	complet	complet	complet	complet	Spuren	0
4. B. N.	+	9 Calomelinject.	complet	complet	complet	incomplet	Spuren	0
5. K. B.	+	11 Calomelinject.	complet	complet	mässig	Spuren	0	0
6. R. H.	0	14 Ol. ciner.-Inject.	complet	incomplet	mässig	mässig	0	0
7. J. S.	+	14 Calomelinject.	complet	complet	complet	incomplet	incomplet	0

Wenn man nun mit den unteren completten Lösungsgrenzen derselben eine Curve beschreibt, so sieht man zwischen beiden keine besondere Differenz von Schwankungen des Lösungswerthes; bei beiden schwankt der Titer zwischen 1 : 400 000 und 1 : 750 000. Nur bei der partiellen Lösungsgrenze weist diese eine etwas grössere Schwankung bei den behandelten Patienten auf; doch scheint es uns keine nennenswerthe Differenz zu sein. (Siehe Tab. V).

Um den etwaigen Einfluss von Quecksilberbehandlung in relativ enorm grossen Dosen auf die Blutresistenz zu untersuchen, haben wir bei zwei Kaninchen folgende Versuche vorgenommen. Zuerst stellten

Tabelle V.

——— behandelt. ------- nicht behandelt.

Verdünnung des Sublimats	Fälle 1 2 3 4 5 6 7
	Die Curve der unteren completen Lösungsgrenze
1 : 333 000	
1 : 400 000	
1 : 500 000	
1 : 600 000	
1 : 750 000	
1 : 1 000 000	
	Die Curve der unteren partiellen Lösungsgrenze
1 : 750 000	
1 : 1 000 000	

wir den Lösungstiter für Kaninchenblut in normalem Zustande fest; dann injicirten wir alle Tage je 3 mg Sublimat ins subcutane Gewebe, und dann machten wir in den verschiedenen Zeiträumen Blutuntersuchungen bei denselben Kaninchen. Die Resultate sind folgende:

Tabelle VI.

Erstes Kaninchen.

Verdünnung des Sublimats	1:600000	1:750000	1:1000000	1:1500000	1:2000000
Vor Injection	complet	complet	complet	Spuren	0
Nach 1 Injection	complet	complet	complet	mässig	0
„ 6 „	complet	complet	complet	stark	0
„ 12 „	complet	complet	incomplet	Spuren	0
„ 17 „	complet	incomplet	0	0	0

Zweites Kaninchen.

Verdünnung des Sublimats	1:600000	1:750000	1:1000000	1:1500000	1:2000000
Vor Injection	complet	complet	incomplet	0	0
Nach 1 Injection	complet	complet	incomplet	0	0
„ 6 „	complet	complet	incomplet	mässig	Spuren
„ 11 „	complet	complet	complet	complet	stark
„ 17 „	complet	complet	complet	Spuren	0
„ 22 „	complet	complet	complet	0	0

Bei beiden Kaninchen bleibt die untere complette Lösunsgrenze nach der ersten Injection in derselben Höhe wie in normalem Zustande. Beim ersten Kaninchen wurde die Blutresistenz ein wenig empfindlicher nach 6 Injectionen, und beim zweiten viel empfindlicher nach 11 Injectionen; beim ersten deutlich resistenter und beim zweiten weniger resistenter nach weiteren Injectionen. Doch liegt die complette Grenze beim zweiten nach 22 Iujectionen noch etwas niedriger als im normalen Zustande. Aus diesen Resultaten der Thierexperimente konnten wir also ebenfalls keinen sicheren Einfluss der Quecksilberbehandlung auf die Blutresistenz constatiren. Es sei hier erwähnt, dass auch Detre und Sellei einen bedeutenden Einfluss der Hg-Behandlung auf die Blutresistenz gegenüber der Sublimatwirkung nicht constatiren konnten. Ueber

die geringen Unterschiede, die sie bei nicht-Hg-behandelten und behandelten Patienten fanden, äussern sie sich selbst noch sehr reservirt.

Ausser beim Menschenblut haben wir die hämolytische Wirkung des Sublimats auf das native Blut der verschiedenen Thierarten unter-

Tabelle VII.

Der Lösungswerth nach 1 Stunde bei 37° C.

Verdünnung des Sublimats	Menschen	Affe	Pferd	Rind	Kalb	Hammel	Kaninchen	Schwein	Meer-schwein-chen	Taube	Frosch
1 : 1 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 : 5 000	0	0	0	0	0	0	0	incompl.	0	mässig	0
1 : 8 000	0	0	0	0	0	0	0	incompl.	0	mässig	0
1 : 10 000	etwas	0	0	0	0	0	0	incompl.	0	mässig	0
1 : 12 500	incompl.	Spuren	0	0	0	0	compl.	incompl.	compl.	mässig	0
1 : 15 000	incompl.	mässig	Spuren	0	0	0	compl.	incompl.	compl.	mässig	0
1 : 25 000	incompl.	incompl.	incompl.	0	0	0	compl.	incompl.	compl.	mässig	0
1 : 50 000	incompl.	compl.	compl.	Spuren	Spuren	0	compl.	incompl.	compl.	mässig	0
1 : 75 000	compl.	compl.	compl.	compl.	stark	0	compl.	incompl.	incompl.	mässig	0
1 : 100 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	0	compl,	incompl,	0	mässig	0
1 : 150 000	Spuren	compl.	Spuren	compl.	compl.	0	compl.	incompl.	0	mässig	0
1 : 200 000	0	compl.	0	compl.	Spuren	0	compl.	incompl.	0	mässig	0
1 : 250 000	0	compl.	0	compl.	0	0	compl.	incompl.	0	mässig	0
1 : 333 000	0	compl.	0	mässig	0	0	compl.	0	0	0	0
1 : 400 000	0	compl.	0	0	0	0	compl.	0	0	0	0
1 : 500 000	0	Spuren	0	0	0	0	compl.	0	0	0	0
1 : 600 000	0	0	0	0	0	0	compl.	0	0	0	0
1 : 750 000	0	0	0	0	0	0	incompl.	0	0	0	0
1 : 1 000 000	0	0	0	0	0	0	Spuren	0	0	0	0
1 : 1 500 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Tabelle VIII.

Der Lösungswerth nach 2 Stunden bei 37° C. und weiter nach 18 Stunden bei Zimmertemperatur.

Verdünnung des Sublimats	Menschen	Affe	Pferd	Rind	Kalb	Hammel	Kaninchen	Schwein	Meer-schwein-chen	Taube	Frosch
1 : 1 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
1 : 5 000	0	0	0	Spuren	compl.	0	0	incompl.	0	incompl.	0
1 : 8 000	0	0	0	compl.	compl.	Spuren	0	incompl.	0	incompl.	0
1 : 10 000	etwas	0	0	compl.	compl.	compl.	0	incompl.	0	incompl.	0
1 : 12 500	incompl.	Spuren	0	compl.	compl.	compl.	0	incompl.	compl.	incompl.	0
1 : 15 000	incompl.	mässig	Spuren	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	compl.	incompl.	0
1 : 25 000	incompl.	incompl.	incompl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0
1 : 50 000	incompl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0
1 : 75 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0
1 : 100 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0
1 : 150 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	incompl.
1 : 200 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	incompl.
1 : 250 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	incompl.
1 : 333 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	incompl.
1 : 400 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	Spuren	incompl.
1 : 500 000	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	0	incompl.
1 : 600 000	incompl.	compl.	compl.	incompl.	incompl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0	incompl.
1 : 750 000	stark	incompl.	compl.	mässig	incompl.	incompl.	compl.	incompl.	mässig	0	incompl.
1 : 1 000 000	Spuren	0	compl.	Spuren	0	Spuren	compl.	Spuren	0	0	incompl.
1 : 1 500 000	0	0	Spuren	0	0	0	Spuren	0	0	0	incompl.
1 : 2 000 000	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	incompl.



sucht. In Tabelle VII befindet sich der Lösungswerth nach der ersten Stunde bei 37° C und in Tabelle VIII nach der ganzen Beobachtungsdauer. Bei der ersten bemerkt man eine gewaltige Differenz des Lösungswerthes zwischen den verschiedenen Thierarten; bei der letzteren ist diese Differenz relativ geringer. Von den Blutarten, die wir zu unseren Untersuchungen gewonnen haben, ist das Kaninchenblut am empfindlichsten und das Taubenblut am resistentesten gegen die hämolytische Wirkung des Sublimats.

Beim Kaninchenblut tritt die complette Lösungszone schon nach der ersten Stunde bei 37° C von 1 : 25 000 bis 1 : 600 000 ein, und nach der ganzen Beobachtungsdauer geht er nur ein wenig noch weiter nach unten bis 1 : 1 000 000; also braucht die complette Hämolyse beim Kaninchenblut nur sehr kurze Zeit.

Das Taubenblut löst sich nach der ganzen Beobachtungsdauer von 1 : 5 000 bis 1 : 600 000; doch setzen sich am Boden sämmtlicher Röhrchen in dieser Zone weissliche Niederschläge ab.

Das Affenblut hat ungefähr gleiche Blutresistenz wie beim Menschen; doch die Zeitdauer bis zur completten Lösung ist etwas kürzer.

Die Empfindlichkeit des Pferdeblutes ist nach der ganzen Beobachtungsdauer wie beim Kaninchen: aber die Lösung tritt hier viel langsamer ein, wie man es in Tabelle VII sieht. An der oberen Grenze der Lösungszone sieht man eine ziemlich reichliche Menge von weisslichen Niederschlägen.

Das Hammelblut löst sich nach der ersten Stunde gar nicht bei verschiedenen Verdünnungen des Sublimats; erst nach der zweiten Stunde bei 37° C tritt die Hämolyse von 1 : 8 000 bis 1 : 500 000 ein, und nach weiteren 18 Stunden bei Zimmertemperatur geht die Lösung bis 1 : 1 000 000. Also ist die Zeitdauer bis zur Lösung beim Hammelblut äusserst lang.

Der Lösungswerth des Schweineblutes ist nach der ganzen Beobachtungdauer fast gleich wie beim Hammelblut; aber die Lösung tritt etwas schneller als bei letzterem ein, nämlich nach der ersten Stunde sieht man die incomplette Lösung von 1 : 5 000 bis 1 : 250 000. An einigen Röhrchen der oberen Lösungsgrenze bemerkt man eine ziemlich reichliche Menge von weisslichen Niederschlägen.

Das Meerschweinchenblut ist viel resistenter gegen Sublimatlösung und braucht längere Zeitdauer bis zur Lösung als Kaninchenblut.

Beim Froschblut (gewaschenes Blut) tritt die Hämolyse nach der ersten Stunde gar nicht bei verschiedener Concentration des Sublimats ein wie bei Hammelblut; nach der zweiten Stunde (37° C) treten Spuren der Lösung von 1 : 150 000 bis 1 : 500 000 auf, und nach weiteren 18 Stunden in Zimmertemperatur sieht man an der Oberfläche eine farblose, wasserklare Flüssigkeit und am Boden der Röhrchen gelblichbraune Niederschläge bei der Verdünnung von 1 : 5000 bis 1 : 100 000, und bei weiterer Verdünnung abwärts bis 1 : 2 000 000 an der Oberffäche eine röthliche, klare Hämoglobinschicht und am Boden eine weissliche Absetzung.

Bei Kalb- und Rinderblut liegen die Verhältnisse etwas anders;

zuerst tritt die Hämolyse in der Umgebung von 1 : 150 000 ein, und bei längerer Zeitdauer geht die Lösung nach aufwärts bis 1 : 5000 und nach abwärts 1 : 1 000 000. In allen Röhrchen dieser Lösungszone sieht man eine ganz klare gelb-röthliche Hämoglobinschicht, keine Spur von weisslichen Niederschlägen.

Wie wir oben beschrieben haben, ist die Zeitdauer bis zur Lösung bei derselben Concentration für die verschiedenen Thierblutarten sehr verschieden. Um diese Zeitdauer noch genauer zu beobachten, haben wir beim Menschen-, Kaninchen-, Rinder- und Hammelblut mehreremal exacte Untersuchungen gemacht.

Die Zeit, die von Anfang bis zum Beginn der Hämolyse vergangen war, bezeichnen wir als die Incubationszeit der Hämolyse. Die Zeit, die vom Beginn der Hämolyse bis zur completten Lösung verflossen ist, bezeichnen wir als die Geschwindigkeit der Hämolyse. Wie man in Tab. IX sieht, ist die Geschwindigkeit in allen Fällen ausnahmslos um so schneller, je kürzer die Incubationszeit dauert. Beim Menschen- und Hammelblut richtet sich die Kürze der Incubationszeit nach der Concentration der Sublimatlösung, z. B. beim Menschenblut ist die Minutenzahl der Incubation bei der Verdünnung 1 : 15 000 acht Minuten, und bei 1 : 500 000 sechzig Minuten. Beim Kaninchenblut und besonders beim Rinderblut zeigt die Incubationszeit ganz andere Verhältnisse; bei der Verdünnung 1 : 100 000 ist die Minutenzahl der Incubation am kürzesten (6 Minuten) und weiter nach aufwärts und abwärts wird die Zeitdauer immer länger. Zwischen Kaninchen- und Hammelblut zeigt die Zeitdauer von Incubation und Geschwindigkeit der Hämolyse grosse Differenzen, beim ersten ist in allen Verdünnungen des Sublimats die Zeitdauer bedeutend kürzer als beim letzteren.

Tabelle IX.

a) Minutenzahl vom Anfang bis zum Beginn der Hämolyse. (Incubationszeit der Hämolyse.)

b) Minutenzahl vom Anfang bis zur completen Lösung.

c) Minutenzahl vom Beginn der Hämolyse bis zur completen Lösung. (Geschwindigkeit der Hämolyse.)

Verdünnung des Sublimats	Menschen			Kaninchen			Rind			Hammel		
	a	b	c	a	b	c	a	b	c	a	b	c
1 : 5 000		—			—		$13\frac{1}{2}$	22	$8\frac{1}{2}$	12	15	3
1 : 10 000		—			—		15	22	7	14	17	3
1 : 15 000	8	9	1		—		$13\frac{1}{2}$	18	$4\frac{1}{2}$	15	20	5
1 : 25 000	$8\frac{1}{2}$	12	$3\frac{1}{2}$	5	6	1	13	17	4	$15\frac{1}{2}$	22	$6\frac{1}{2}$
1 : 50 000	10	13	3	$2\frac{3}{4}$	3	$\frac{1}{4}$	8	12	4	16	23	7
1 : 100 000	13	17	4	$2\frac{1}{2}$	3	$\frac{1}{2}$	6	9	3	21	30	9
1 : 200 000	20	31	11	3	4	1	12	16	4	21	30	9
1 : 333 000	30	46	16	4	6	2	19	24	5	29	42	13
1 : 500 000	60	90	30	8	11	3	32	42	10	36	51	15
1 : 750 000		—			—			—		75	120	45
1 : 1 000 000		—		30	50	20		—			—	



II. Die Schutzwirkung des Serums und der Blutzellen gegen die hämolytische Wirkung des Sublimats.

Aus der Differenz der Lösungswerthe zwischen den nativen und gewaschenen Blutkörperchen kann man leicht vermuthen, dass das Serum gegen die vergiftende Einwirkung des Sublimats eine schützende Eigenschaft besitzt. Wenn man ein Serum in verschiedenen Mengen zu einer Sublimatlösung fügt, so bemerkt man thatsächlich, dass die Sublimatlösung ihre hämolytische Einwirkung gänzlich oder nur zum Theil verliert. Zu unseren Untersuchungen haben wir immer die Sublimatlösung von 1 : 200000 als Gift, und die mit 1 proc. Kochsalzlösung 5 mal verdünnte Menschenserumlösung, die im Wasserbade von 55° C. während 30 Minuten erwärmt wurde, sowie als Testflüssigkeit die 5 proc. gewaschene Hammelblutemulsion angewandt. Zuerst setzten wir in je 1 ccm Sublimatlösung eine verschiedene Dosis der inactivirten Serumlösung zu, und nach 15 Minuten noch 0,1 ccm von Hammelblutemulsion. Dieser Versuch zeigte Folgendes:

Tabelle X.

Menge des reinen Serums ccm	1 Std. in 37° C.	2 Std. in 37° C.	18 Std. in Zimmertemperatur
0,020	0	complet	complet
0,030	0	0	complet
0,035	0	0	Spuren
0,040	0	0	0
0,045	0	0	0
0,050	0	0	0

Nun sehen wir, dass 0,04 ccm Serum gegen die vergiftende Wirkung von 1 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung vollständig schützt, das heisst: 0,04 ccm Menschenserum neutralisirt 0,005 mg Sublimat. Bei mehrmaligen Untersuchungen und bei verschiedenen Menschen schwankte die Schutzdosis des Serums von 0,035—0,05 ccm.

Nun haben wir die Schutzwirkung des Serums in einer anderen Versuchsordnung geprüft. Eine verschiedene Dosis des inactivirten Menschenserums wird zunächst mit je 0,1 ccm Hammelblutemulsion gemischt, dann 1 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung zugesetzt. Das Resultat zeigt fast keine Differenz des Schutzwerthes gegenüber der früheren Versuchsanordnung (s. Tabelle XI). Gleichzeitiger Serum- und Giftzusatz schützt also die rothen Blutkörperchen vor der Vergiftung. Die Bindung zwischen Serum und Sublimat erfolgt demnach augenblicklich und die Schutzkraft des Serums ist daher nicht abhängig von der Bindungsdauer zwischen Serum und Gift.

Es ist sehr interessant, diese Thatsache nicht bloss vom theoretischen, sondern auch vom therapeutischen Gesichtspunkt aus zu betrachten. Wenn man die Sublimatlösung in subcutane oder intramusculäre Gewebe injicirt, so verbindet sich das Sublimat zuerst zum grossen Theil mit dem Lymphsafte; nur ein Theil des Giftes geht vielleicht un-



verändert als Sublimat in's Blutgefässsystem, und hier übt das Serum wieder seine Schutzkraft aus, so dass bedeutende Schädigungen der Blutzellen nicht erfolgen können.

Tabelle XI.

Menge des reinen Serums ccm	0,02	0,03	0,04	0,05
Blutzusatz nach der Serum-Sublimatverbindung . . .	complet	complet	Spuren	0
Sublimatzusatz zur Serum-Blutmischung	complet	complet	mässig	0

Im Laufe der Untersuchungen haben wir auf eine etwaige Differenz der Schutzwirkung des Serums bei negativer oder positiver Syphilisreaction geprüft, und zwischen beiden konnten wir keine Unterschiede finden, wie bei der Blutresistenz.

Die Schutzwirkung des Serums wird durch hohe Temperatur stark verändert. Wenn man das Serum 30 Minuten bis 66° C. erwärmt, so schützt 0,2 ccm Serum nicht mehr gegen die vergiftende Wirkung von 1 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung, während das bei 55° erwärmte Serum schon mit 0,04 ccm vollständig schützt.

Wie wir schon oben geschrieben haben, bindet das Sublimat sich zuerst mit dem Serum in der zugefügten Blutemulsion, und greift dann mit dem Ueberreste der vergiftenden Einwirkung die Blutzellen an. Wenn man aber die gewaschene, serumfreie Blutemulsion zu der Sublimatlösung setzt, so geht die Verbindung direct zwischen den Blutkörperchen und dem Gifte vor sich. Es entsteht die Frage, wie viel Zeit zur Verbindung zwischen der letalen Dosis des Sublimats und den Blutzellen nöthig sei. Mit anderen Worten: Kann man nach der Berührung der Blutzellen mit dem Gifte durch die spätere Zufügung von Serum den Tod der Blutzellen verhindern? Um diese Frage zu beantworten, haben wir folgenden Versuch gemacht. Zu je 1 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung setzten wir 0,1 ccm gewaschene Hammelblutemulsion zu, und nach Ablauf bestimmter Zeiten fügten wir 0,1 ccm inactivirtes Menschenserum zu, d. h. eine Menge, die der doppelt neutralisirenden Dosis bei gleichzeitigem Gift-Serum-Zusatz entspricht. Die Resultate sind folgende:

Tabelle XII.

Zeitbestimmung beim Zusatz des Serums	1 Std. in 37° C.	2 Std. in 37° C.	18 Std. in Zimmertemperatur
sobald	0	0	0
5 Secunden	0	0	0
10 „	0	0	Spuren
20 „	0	0	incomplet
30 „	0	0	complet
60 „	0	complet	complet
120 „	0	complet	complet

Bald und bis 5 Secunden nach der Berührung der Blutzellen mit dem Gifte kann man die Blutzellen durch den Zusatz des Serums vollständig retten; aber 10 Secunden nach der Berührung verankert sich ein Theil des Sublimats bereits an die Blutzellen. Nach 30 Secunden kann man die Blutzellen nicht mehr retten, und sie lösen sich complet auf. Aus diesem Versuche kann man ersehen, dass die Blutzellen sich mit dem Gifte sehr schnell verbinden.

Ueber die Schutzwirkung des Serums bei verschiedenen Thierarten haben wir auch mit derselben Methode wie bei Menschen untersucht. Es ergab sich Folgendes:

Tabelle XIII.

	Menschen	Pferd	Rind	Kalb	Schwein	Meerschweinchen	Kaninchen	Hammel
Menge des reinen Serums in Cubikcentimetern .	0,04	0,12	0,06	0,05	0,08	0,05	0,12	0,05

Wenn man die Schutzkraft verschiedener Sera vergleicht, so hat das Menschenserum eine sehr starke Schutzwirkung; dagegen sind das Kaninchen- und das Pferdeserum viel schwächer, ungefähr ein Drittel vom Menschenserum.

Wie verhält es sich nun mit der Bindungskraft der rothen Blutkörperchen für das Sublimat?

Die einfach letale Dose des Sublimats für 0,1 ccm 5 proc. Menschenblut = 0,005 ccm reines Blut beträgt, wie wir gesehen haben, ca. 0,002 mg. Die doppelte Menge Gift löst auch die doppelte Menge Blut. Setzt man hingegen zu 0,005 ccm Blut die doppelt letale Giftdose = 0,004 mg zu und fügt nach Eintritt der Hämolyse weitere 0,005 ccm Blut bei, so erfolgt nunmehr keine Auflösung des neu zugesetzten Blutes. Das zuerst zugesetzte Blut hat demnach mehr Sublimat verankert, als es zur Hämolyse bedurfte. Dieses Verhältniss haben wir beim Kaninchenblut untersucht und die folgenden Resultate bekommen (s. Tabelle XIV):

Bei der ersten Zufügung der Kaninchenblutemulsion ist die untere complete Lösungsgrenze nach einer Stunde bei 37° C. in der Verdünnung 1 : 600000; in diesem Falle ist die letale Dosis für Kaninchenblut etwa 0,0016 mg Sublimat. Bei der zweiten Blutzufügung ist die untere complete Lösungsgrenze auf 1 : 50000 gesunken, während bei der Verdünnung 1 : 75000, die 0,0133 mg Sublimat enthält, noch complete Hemmung eingetreten ist. Trotz der achtfachen letalen Dosis lösen sich die Blutzellen hier garnicht mehr auf. Wohin ist die etwa siebenfache Menge der letalen Dosis des Sublimats (0,0133 mg — 0,0016 mg = 0,0117 mg Sublimat) verschwunden?

Man muss annehmen, dass diese Giftdosis schon bei dem erstmaligen Blutzusatz gebunden worden ist. Thatsächlich haben die Blut-



Tabelle XIV.

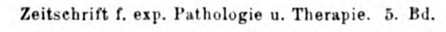
Verdünnung des Sublimats	Erster Blutzusatz	Zweiter Blutzusatz	Dritter Blutzusatz	Sublimatgehalt in 1 ccm einer Verdünnung mg
1 : 10 000	0	0	0	0,1000
1 : 11 000	0	0	complet	0,0900
1 : 12 000	0	0	complet	0,0800
1 : 15 000	0	Spuren	complet	0,0660
1 : 25 000	complet	complet	complet	0,0400
1 : 50 000	complet	complet	0	0,0200
1 : 75 000	complet	0	0	0,0133
1 : 200 000	complet	0	0	0,0050
1 : 400 000	complet	0	0	0,0025
1 : 500 000	complet	0	0	0,0020
1 : 600 000	complet	0	0	0,0016
1 : 750 000	incomplet	0	0	0,0013

körperchen sehr starke Schutzwirkung gegen das vergiftende Sublimat, wie Detre und Sellei betonten. Diese Autoren fanden, dass die Blutzellen in dieser Beziehung ungefähr 5—10 mal so stark wie das Blutserum wirkten. Nach unseren Untersuchungen ist die Schutzwirkung der Blutzellen noch viel stärker. Wir haben diese Versuche folgendermaassen ausgeführt: Das durch die Venalpunction gewonnene Menschenblut wurde mit 1 proc. Kochsalzlösung vollständig gewaschen, und dann wurde 1 ccm dieser gewaschenen Blutzellen in 9 ccm destillirtem Wasser gelöst. So bekommt man eine 10 proc. dunkelrothe Blutzellenlösung, die wir mit 1 proc. Kochsalzlösung abermals um das Zehnfache verdünnten. Eine verschiedene Menge dieser 1 proc. Blutzellenlösung liessen wir mit 1 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung binden, und setzten dann dazu je 0,1 ccm 5 proc. gewaschene Hammelblutemulsion. Der Werth der Schutzwirkung der Menschenblutlösung war fast jedesmal derselbe. Die Resultate sind folgende:

Tabelle XV.

Menge der 1 proc. Blutzellenlösung ccm	1 Std. in 37° C.	2 Std. in 37° C.	18 Std. in Zimmertemperatur
0,05	0	complet	complet
0,07	0	mässig	complet
0,08	0	Spuren	complet
0,09	0	0	incomplet
0,10	0	0	mässig
0,12	0	0	0

Nun sehen wir, dass 0,12 ccm 1 proc. Blutzellenlösung (0,0012 ccm Blutzellen) vollständig schützen. Wir erinnern daran, dass der Schutzwerth des Menschenserums gegen dieselbe Giftdosis ungefähr 0,04 ccm betrug: also ist die Schutzkraft der Blutzellen etwa 30 mal stärker als die des Serums. Die Schwankung des Schutzwerthes der Blutzellen ist



bei verschiedenen Menschen sehr gering, ungefähr von 0,0010—0,0013 ccm. Bei der Erwärmung verliert die Blutzellenlösung ihre Schutzkraft um so mehr, je höher die Temperatur ist. Bei einer halben Stunde Erwärmung auf 55° C. bleibt der Schutzwerth unverändert; aber nach Erwärmung auf 66° C. schützen erst 0,01 ccm Blutzellen gegen die gleiche Dosis des Giftes, und auf 86° C. 0,05 ccm.

Ausser beim Menschen haben wir auch bei verschiedenen Thierarten die Schutzkraft der Blutzellen in ganz gleicher Behandlungsweise untersucht. Es ergab sich Folgendes:

Tabelle XVI.

	Menschen	Pferd	Rind	Kalb	Schwein	Hammel	Kaninchen	Taube
Menge der 1 proc. Blutzellenlösung in Cubikcentimetern	0,12	0,15	0,25	0,20	0,20	0,12	0,18	0,09

Bei den von uns geprüften Thierarten schützen die Taubenblutzellen am meisten und die Rinderblutzellen am geringsten; doch ist die Schutzwirkung der Blutzellen ausnahmslos in allen Fällen wenigstens mehr als 20 mal stärker als die Schutzkraft des eigenen Serums.

Wenn wir die untere complete Lösungsgrenze, die Schutzkraft des Serums und der Blutzellen mit einander vergleichen, so finden wir sehr interessante Beziehungen zwischen der Blutresistenz und der Schutzwirkung des Serums.

Tabelle XVII.

——— Blutresistenz. – —— —— Schutzkraft des Serums.
-------- Schutzkraft der Blutzellen.

Verdünnung des Sublimats	Menge des reinen Serums ccm	Menge der 1 proc. Blutzell.-Lösung ccm	Menschen	Pferd	Rind	Kalb	Schwein	Kaninchen	Hammel	Meerschweinchen
	0,04	0,10								
1 : 500 000	0,05	0,12								
	0,06	0,14								
1 : 600 000	0,07	0,16								
	0,08	0,18								
1 : 750 000	0,09	0,20								
	0,10	0,22								
1 : 1 000 000	0,11	0,24								
	0,12	0,26								

Wie man sieht, laufen die Curven der Blutresistenz und der Schutzkraft des Serums parallel in allen Fällen. Wenn das Blut gegen das Gift resistenter ist, so schützt das Serum stärker; dagegen zeigt das sehr giftempfindliche Blut auch eine schwächere Schutzwirkung des



Serums. Die Curve der Schutzkraft der Blutzellen ist beim Menschen, beim Schwein und Hammel mit der Blutresistenz ungefähr parallel; bei den übrigen Thieren aber ist sie von den anderen zwei Curven ganz getrennt.

III. Welche Bestandtheile des Serums und der rothen Blutkörperchen spielen die Hauptrolle bei der Schutzwirkung?

Wie wir oben erwähnten, enthält das Serum und die Blutzellen einen schützenden Stoff gegen die hämolytische Wirkung des Sublimats. Detre und Sellei[1]) kamen durch ihre Untersuchungen dieses Punktes zu dem Schlusse, dass die Lipoide im Allgemeinen und im Speciellen das Lecithin eine Affinität zu dem Sublimat besitzen. Diese Schlussfolgerung zogen sie hauptsächlich daraus, dass das Blutserum durch die Ausschüttelung mit Aether und Chloroform einen grossen Theil der Schutzkraft verliert, und dass die hämolytische Einwirkung der Sublimatlösung durch die Ausschüttelung mit Lecithinlösung, die in Aether oder Chloroform gelöst wird, bedeutend vermindert wird.

Sachs bekam bei seiner Nachprüfung andere Resultate. Er trennte die Eiweissstoffe von den Lipoiden des Serums durch Alkoholfällung, und dann bestimmte er die Schutzkraft einerseits des Niederschlages, andererseits des Alkoholextractes. Das Extract erwies sich in keiner Weise schützend; dagegen enthielt der eiweisshaltige Niederschlag den grössten Theil der Schutzstoffe. Er untersuchte auch die Ausschüttelung des Serums mit Aether und Chloroform; doch konnte er die Schutzwirkung des Serums garnicht herabsetzen. Nach seinen Resultaten betonte er, dass das Sublimat im Wesentlichen an die Eiweisskörper des Serums und nicht an die Lipoide gebunden wird. Das Lecithin selbst hemmte die Sublimathämolyse in keiner Weise.

Detre und Sellei[2]) bestätigten in weiteren Untersuchungen ihre frühere Anschauung und führten den Hauptunterschied zwischen den Sachsschen und ihren Versuchen darauf zurück, dass Sachs mit unverdünntem Kaninchenserum arbeitete, sie dagegen hochverdünnte Serumlösungen zur Ausschüttelung verwendeten. Sie betonten weiter, die Differenz der Anschauung nur darin zu sehen, „dass Sachs allein den Eiweissstoffen eine $HgCl_2$ bindende Fähigkeit zuschreibt, wo wir hingegen ausser den Eiweissstoffen auch den Lipoiden diesbezüglich eine Wichtigkeit beimessen“.

Da ich auch diese interessante Frage geprüft habe, möchte ich hier kurz über meine Versuche berichten. Zuerst haben wir in folgenden Versuchsanordnungen untersucht, ob das Serum durch Schütteln mit Aether oder Chloroform einen Theil seiner Schutzstoffe einbüsst oder nicht. Die mit 1 proc. Kochsalzlösung fünfmal verdünnte Serumlösung wird eine halbe Stunde auf 55° C. im Wasserbade erwärmt. Mit dieser Serumlösung haben wir auf dreierlei Weise weiter gearbeitet.

1) Wiener klin. Wochenschr. No. 45 u. 46. 1904. — Berliner klin. Wochenschr. 24. Juli 1904.

2) Wiener klin. Wochenschr. No. 42. 1905.



a) Der Serumlösung setzt man eine ungefähr gleiche Menge Aether zu, schüttelt eine Viertelstunde kräftig, dann pipettirt man die Serumlösung ab und erwärmt sie eine halbe Stunde auf 45° C. im Wasserbade, um den absorbirten Aether aus der Serumlösung zu entfernen; darnach lässt man diese Lösung etwa 24 Stunden in Zimmertemperatur stehen. b) Die Serumlösung wird mit Chloroform statt mit Aether versetzt und genau so wie bei a bearbeitet. c) Als Controle wird die Serumlösung ohne Aether und ohne Chloroform auch gleich wie bei a behandelt. Den verschiedenen Dosen dieser drei Serumlösungen wird je 1 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung zugesetzt, und dann dazu 0,1 ccm Hammelblutemulsion. Einen derartigen Versuch zeigte die folgende Tabelle:

Tabelle XVIII.

Menge des reinen Serums ccm	Natives Serum	Mit Aether geschütteltes Serum	Mit Chloroform geschütteltes Serum
0,030	complet	complet	complet
0,035	complet	complet	complet
0,040	Spuren	Spuren	incomplet
0,045	0	0	0
0,050	0	0	0
0,060	0	0	0

Wie die Tabelle zeigt, bemerkt man keine Differenz der Schutzkraft zwischen der mit Aether behandelten und der Controle-Serumlösung. Nur ersieht man daraus, dass Sublimat mit 0,04 ccm mit Chloroform geschütteltem Serum eine „incomplete“ Hämolyse erkennen lässt, während dieselbe Menge mit den zwei anderen Serumlösungen nur „Spuren“ Lösung zeigt. Im Grossen und Ganzen bleibt die Schutzkraft des Serums in derselben Höhe (0,045) bei allen drei Serumlösungen. Wir können also durch unsere Untersuchungen nachweisen, dass die Hauptbestandtheile der Schutzstoffe des Serums im Aether und Chloroform unlöslich sind.

Nun haben wir weiter die Schutzwirkung bei den einzelnen, wichtigen Bestandtheilen des Blutes untersucht. Zuerst untersuchten wir, wie sich das Lecithin gegen das Sublimat verhält. Wir haben folgende Giftlösungen mit vier verschiedenen Lecithinpräparaten (Grübler, Merk, Agfa, Kahlbaum) hergestellt. a) 0,2 g jedes Lecithinpräparates wird in 20 ccm Chloroform gelöst und dazu 40 ccm 1 : 200 000 Sublimatlösung zugefügt, 3 Stunden im Schüttelapparat geschüttelt; nach zweistündigem Centrifugiren pipettiren wir die obere klare Schicht ab, erwärmen eine Stunde auf 45° C im Wasserbade und 24 Stunden bei Zimmertemperatur. b) Als Controle setzen wir auch 20 ccm Chloroform ohne Lecithin zu 40 ccm 1 : 200 000 Sublimat und behandeln dieses Gemisch in derselben Weise wie bei a. Aus diesen Giftlösungen geben wir $^1/_{10}$ ccm bis $^{10}/_{10}$ ccm in je 10 Glasröhrchen und verdünnen mit 1 proc. Kochsalzlösung im Ganzen bis 1 ccm und dazu fügen wir wie gewöhnlich 1 ccm



gewaschene Hammelblutemulsion zu. Das Resultat nach der gesammten Beobachtungsdauer zeigt die folgende Tabelle:

Tabelle XIX.

		Verdünnungsgrad der Giftlösung in Cubikcentimetern									
		$^{10}/_{10}$	$^{9}/_{10}$	$^{8}/_{10}$	$^{7}/_{10}$	$^{6}/_{10}$	$^{5}/_{10}$	$^{4}/_{10}$	$^{3}/_{10}$	$^{2}/_{10}$	$^{1}/_{10}$
Geschüttelt m. Chloroform u. Sublimatlösg.	Controle	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	0
	Lecithin Grübler . .	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	0
	Controle	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	Spur
	Lecithin Merck . .	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	Spur
	Lecithin Agfa . . .	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	Spur
	Lecithin Kahlbaum	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	0

Es geht aus diesen Versuchen hervor, dass sich keine bedeutende Differenz der hämolytischen Wirkung sowohl zwischen den mit Lecithin geschüttelten Giftlösungen und der Controle, als auch zwischen den verschiedenen Lecithinpräparaten erwies. Also zeigen die Lecithine in keiner Weise eine Schutzwirkung gegen die Hämolyse des Sublimats. Wie Sachs betonte, wird die Incubationszeit der Hämolyse im Gegentheil durch die Ausschüttelung mit dem Lecithin bei allen Präparaten beträchtlich verkürzt.

Tabelle XX.

Verdünnungsgrad der Giftlösung. ccm.		$^{5}/_{10}$	$^{4}/_{10}$	$^{3}/_{10}$	$^{2}/_{10}$	$^{1}/_{10}$
Geschüttelt mit Chloroform- und Sublimatlösung	Controle	0	0	0	0	0
	Lecithin Grübler . .	incomplet	Spuren	0	0	0
	Lecithin Merck . . .	incomplet	Spuren	Spuren	0	0
	Lecithin Agfa . . .	incomplet	incomplet	Spuren	0	0
	Lecithin Kahlbaum . .	incomplet	0	0	0	0

Tabelle XX zeigt das Resultat nach einer Stunde bei 37° C. Bei den mit Lecithin geschüttelten Giftlösungen tritt die Hämolyse schon nach einer Stunde bis $^{3}/_{10}$ ein, während die Lösung bei der Controle noch gar nicht vor sich geht. Ob das Lecithin selbst eine hämolytische Wirkung besitzt, haben wir auch weiter geprüft. Detre und Sellei erklären nämlich die Unterschiede zwischen ihren Resultaten und denen von Sachs auch damit, dass Sachs mit einem an und für sich hämolysirenden Lecithin gearbeitet hatte, sie selbst aber mit einem Präparat, das diese Wirkung nicht besass. Wir haben vier Lecithinemulsionen von jedem Präparat mit 1proc. Kochsalzlösung hergestellt. Diesen Emulsionen setzten wir gewaschenes Hammelblut zu. Nach der ganzen Beobachtungsdauer ist das Resultat wie Tabelle XXI zeigt.

Man kann daraus ersehen, dass jedes unserer Lecithine eine sehr starke hämolytische Wirkung hat, nämlich 0,7—3 mg Lecithine lösen schon complet 0,1 ccm 5proc. Hammelblutemulsion. Wir konnten ein nicht hämolytisch wirkendes Lecithin überhaupt nie bekommen. Die



Tabelle XXI.

Menge von Lecithin g	0,0001	0,0003	0,0005	0,0007	0,0010	0,0030	0,0050
Lecithin Grübler .	0	stark	incomplet	incomplet	complet	compl.	compl.
Lecithin Merck . .	mässig	stark	incomplet	complet	complet	compl.	compl.
Lecithin Agfa . .	0	Spur	mässig	stark	incomplet	compl.	compl.
Lecithin Kahlbaum	0	mässig	stark	incomplet	complet	compl.	compl.

Thatsache, dass Lipoide (Lecithin, Seifen, Alkohol, Organextracte etc.) selbst hämolytisch wirken, ist ja auch in den letzten Jahren immer mehr bekannt geworden. Wir glauben aber nicht, dass die an und für sich hämolysirende Wirkung des Lecithins die etwaige sublimatbindende verdecken kann; denn dann wäre es doch unverständlich, warum der Titer der mit den verschiedenen und verschieden stark hämolysirenden Lecithinen geschüttelten Sublimatlösungen genau derselbe bleibt, wie in der ohne Lecithin geschüttelten Controle.

Um die Schutzwirkung des Cholesterins (Grübler) zu untersuchen, haben wir dieses eben so wie beim Lecithin behandelt. Das Resultat ist folgendes:

Tabelle XXII.

Verdünnungsgrad der Giftlösung. ccm.		$^{10}/_{10}$	$^{9}/_{10}$	$^{8}/_{10}$	$^{7}/_{10}$	$^{6}/_{10}$	$^{5}/_{10}$	$^{4}/_{10}$	$^{3}/_{10}$	$^{2}/_{10}$	$^{1}/_{10}$
Geschüttelt mit Sublimatlösung und Aether	Controle	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0
	Cholesterin	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0	0
Geschüttelt mit Sublimatlösung und Chloroform	Controle	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0
	Cholesterin	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	0	0

Nun kann man in dieser Tabelle eine kleine Differenz zwischen der mit Cholesterin ausgeschüttelten Giftlösung und der Controle ersehen. Diese Differenz ist aber so gering, dass von einer Schutzwirkung des Cholesterins kaum gesprochen werden kann.

Schliesslich haben wir unsere Versuche über Schutzwirkung auf die einzelnen Eiweissstoffe des Blutes gerichtet. Um zu erfahren, ob das Albumin, der Haupteiweissstoff des Serums, eine Schutzkraft gegen die hämolytische Wirkung des Sublimats in sich hat, haben wir mit dem entfetteten Serumalbumin (Grübler) den folgenden Versuch vorgenommen. 0,01 g, 0,05 g und 0,1 g des Serumalbumins werden je in 20 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung gelöst und nach mehrmaliger Schüttelung 24 Stunden aufbewahrt. Aus diesen Giftlösungen uud der ohne Albumin genau eben so behandelten Controle-Giftlösung nehmen wir $^{1}/_{10}$ bis $^{10}/_{10}$ ccm in je 10 Röhrchen und verdünnen diese Giftlösung mit 1 proc. Kochsalzlösung im Ganzen bis 1 ccm, und dazu setzen wir je 0,1 ccm gewaschene Hammelblutemulsion zu. Das Resultat nach 2 Stunden im Brutofen und nach 18 Stunden bei Zimmertemperatur zeigt folgende Tabelle:

Tabelle XXIII.

Verdünnungsgrad der Giftlösung. ccm.		$^{10}/_{10}$	$^{9}/_{10}$	$^{8}/_{10}$	$^{7}/_{10}$	$^{6}/_{10}$	$^{5}/_{10}$	$^{4}/_{10}$	$^{3}/_{10}$	$^{2}/_{10}$	$^{1}/_{10}$
Geschüttelt mit Sublimatlösung	Controle	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.
	Albumin 0,01 g	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.	incompl.	incompl.	mässig	Spuren	0
	Albumin 0,05 g	incompl.	mässig	Spuren	Spuren	0	0	0	0	0	0
	Albumin 0,1 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

0,1 g Serumalbumin vernichtet vollständig die hämolytische Wirkung von 20 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung, also neutralisirt 0,1 mg reines Sublimat.

Die Schutzwirkung des Globulins haben wir mit dem Globulin[1]) (Grübler) geprüft. Das Globulin ist schwer löslich in Wasser; bei einem Zusatz von einer sehr geringen Menge von Alkali löst es sich jedoch. Wir haben mit diesem Globulin zweierlei Giftflüssigkeiten hergestellt, die eine nicht alkalisch, die andere schwach alkalisch durch Zusatz von Natronlauge. Die weitere Versuchsbehandlung war genau dieselbe wie beim Albumin. 0,01 g und 0,1 g Globulin, die in schwach alkalischer Sublimatlösung gelöst werden, schützen beide vollkommen gegen die hämolytische Einwirkung von 20 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung. Aus diesem Resultate kann man wohl berechnen, dass sich 1 cg Globulin mit 0,1 mg Sublimat verbindet und eine hämolytische Wirkung nicht mehr auftreten lässt. Man bemerkt also deutlich, dass die Schutzwirkung des Globulins viel stärker als beim Albumin ist.

Tabelle XXIV.

Verdünnungsgrad der Giftlösung. ccm.			$^{10}/_{10}$	$^{9}/_{10}$	$^{8}/_{10}$	$^{7}/_{10}$	$^{6}/_{10}$	$^{5}/_{10}$	$^{4}/_{10}$	$^{3}/_{10}$	$^{2}/_{10}$	$^{1}/_{10}$
Geschüttelt mit Sublimatlösung	nicht alkalisch	Controle	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	incompl.
		Globulin 0,01 g	incompl.	stark	stark	mässig	mässig	Spur	0	0	0	0
	schwach alkalisch	Controle	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	stark	0
		Globulin 0,01 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
		Globulin 0,1 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Das Hämoglobin pur. cryst. (Merk), der Haupteiweissstoff der Blutzellen, schützt auch äusserst stark gegen die hämolytische Wirkung des Sublimats. Wir haben die Schutzwirkung des Hämoglobins auch in derselben Versuchsanordnung wie beim Albumin geprüft. 0,1 g und 0,05 g Hämoglobin entziehen die hämolytische Wirkung von 20 ccm 1 : 200000 Sublimatlösung völlig. 0,01 g Hämoglobin lässt nur bei $^{10}/_{10}$ ccm Giftlösung eine minimale Lösung eintreten. Also 1 cg Hämoglobin neutralisirt 0,1 mg Sublimat; die Schutzkraft von Hämoglobin und Globulin ist also ungefähr gleich.

1) Wir haben zur Untersuchung immer das Globulin benutzt, weil wir das Serumglobulin leider nicht bekommen konnten.

Tabelle XXV.

	Verdünnungsgrad der Giftlösung. ccm.	10/10	9/10	8/10	7/10	6/10	5/10	4/10	3/10	2/10	1/10
Geschüttelt mit Sublimatlösung	Controle	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	compl.	stark
	Hämoglobin 0,01 g	Spur	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hämoglobin 0,05 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Hämoglobin 0,1 g	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

Aus den Ergebnissen unserer Versuche konnten wir feststellen, dass die Hauptbestandtheile der Schutzstoffe gegen die hämolytische Einwirkung des Sublimats das Globulin und das Albumin im Serum, sowie das Hämoglobin in den Blutzellen sind.

Die hämolytische Wirkung von 0,005 mg Sublimat wird ungefähr durch 5 mg Serumalbumin, 0,5 mg Globulin oder durch 0,5 mg Hämoglobin vollständig aufgehoben. Wie wir früher beschrieben haben, schützen 0,04 ccm Menschenserum oder 0,0012 ccm Blutzellen völlig gegen die oben genannte Giftmenge. Diese Serumdosis enthält etwa 2,8 mg Eiweissstoffe, und diese Eiweissmenge ist nach dem, was wir oben über die schützende Wirkung des Albumins und Globulins gesehen haben, völlig ausreichend, um die Schutzkraft des Serums zu erklären. In 0,0012 ccm Blutzellen sind etwa 0,4 mg Hämoglobin enthalten. Diese Hämoglobindosis entspricht auch fast der Dosis, die wir bei unseren Schutzversuchen mit reinem Hämoglobin festgestellt haben.

Zusammenfassung.

1. Das Sublimat gehört zu den starken Blutgiften; die lösende Zone liegt zwischen 1 : 10000—1 : 1000000.

2. Die äusserst verdünnte Sublimatlösung verliert in einigen Stunden nach der Herstellung schon ganz oder einen Theil ihrer hämolytischen Wirkung; man muss sie also jedes Mal frisch herstellen.

3. Die Stärke der Hämolyse ist von der Wirkungszeit des Sublimats und der Temperatur sehr abhängig.

4. Die Blutresistenz der gewaschenen Blutkörperchen ist viel geringer als die des nativen Blutes.

5. Syphilitiker und Nichtsyphilitiker, sowie Individuen mit positiver und negativer Syphilisreaction zeigen in der Empfindlichkeit ihres Blutes gegenüber dem Sublimat keine Differenzen. Auch die Quecksilberbehandlung wirkt weder verstärkend noch vermindernd auf die Sublimatresistenz des Blutes.

6. Das Blut der verschiedenen Thierarten zeigt untereinander beträchtliche Differenzen.

7. Die Incubationszeitdauer der Hämolyse ist einerseits bei den verschiedenen Thierarten, andrerseits je nach der Concentration des Sublimats bei gleicher Temperatur sehr verschieden.

8. Das Serum schützt die Blutzellen gegen die hämolytische Wirkung

des Sublimats. Das Gift verbindet sich zuerst mit dem Serum und greift dann mit dem Reste seiner Wirkung die Blutzellen an.

9. Die Blutzellen verbinden sich mit der letalen Dosis des Giftes sehr schnell; schon 30 Secunden nach der Berührung mit dem Gifte kann man die Blutzellen durch Serumzusatz nicht mehr retten.

10. Die Blutzellenlösung schützt selbst äusserst stark gegen die Giftwirkung; ungefähr 30 Mal stärker als das Serum. Die Blutzellen haben die Fähigkeit mehr Sublimat zu binden, als zu ihrer Auflösung nöthig ist.

11. Die Schutzwirkung des Serums und der Blutzellenlösung ist bei den verschiedenen Thierarten sehr verschieden. Man findet in allen Fällen interessante Beziehungen zwischen der Blutresistenz und der Schutzwirkung des Serums.

12. Das Serum verändert durch Schütteln mit Aether und Chloroform seine Schutzwirkung gar nicht; also sind die Hauptbestandtheile der Schutzstoffe des Serums in Aether und Chloroform unlöslich.

13. Eine sublimatbindende Fähigkeit des Lecithins im Sinne von Detre und Sellei konnte nicht nachgewiesen werden.

14. Die Eiweissstoffe spielen die Hauptrolle bei der Schutzwirkung: (Globulin, Albumin und Hämoglobin). Die Schutzwirkung von Hämoglobin und Globulin ist gleich stark und übertrifft diejenige des Albumins um das Zehnfache.

Herrn Geh. Medicinalrath Professor Dr. A. Neisser spreche ich für die Ueberlassung des Materials, und Herrn Dr. C. Bruck für die Anregung und weitgehende liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung meiner Untersuchungen den herzlichsten Dank an dieser Stelle aus.



XLV.

Aus der II. medicinischen Klinik.

Der Stoff- und Energieumsatz beim infantilen Myxödem und bei Adipositas universalis, mit einem Beitrag zur Schilddrüsenwirkung.

Von

Dr. med. **G. von Bergmann,**
Privatdocent u. Assistent an der II. med. Univ.-Klinik der Charité.

Im Jahre 1882 erschien ein Buch Bouchard's (1) „Maladies par ralentissement de la nutrition". In die Theorie, welche dieser Titel zum Ausdruck bringt, wird fast alles einbezogen, was wir heute als Stoffwechselkrankheiten ansehen, und manches andere mehr. Die Vorstellung des „Ralentissement" als Ursache für das, was wir in noch schwerer zu begrenzender Weise in der Pathologie als „Diathese" bezeichnen, ist bisher viel missbraucht. Sie gerieth in Misscredit bei den Pathologen, nicht minder bei den Praktikern der Klinik. Aber die Zeichen der neuesten Zeit weisen darauf hin, dass fester begründet die alte Vorstellung wieder auflebt, allen Fehden zum Trotz, die eine berechtigte wissenschaftliche Kritik gegen das „Ralentissement" geführt hat.

Halten wir zunächst zu sicherer Begriffsbestimmung daran fest, dass eine Verlangsamung im Ablauf irgend eines Stoffwechselvorganges zu einer quantitativen Herabsetzung der Stoffwechselleistung immer führen wird, wenn die verlangsamten Vorgänge ständig, d. h. continuirlich ablaufen. Eine Verlangsamung in der Resorption von Dextrose führt zu einer geringeren Anhäufung des Zuckers im Blute, d. i. offenbar die Ursache, dass eine Glycosuria examylo nicht zu Stande kommt unter Bedingungen, bei denen die Glycosuria e saccharo eintritt.

Wir werden die oft auf dasselbe hinauslaufenden Bezeichnungen des „Ralentissement" und der „Herabsetzung der Leistung" nicht trennen und meist von einer Herabsetzung, als dem weiteren Begriff sprechen, die sich äussern mag auch als Verlangsamung des zeitlichen Ablaufes der Leistung. Das Resultat der Verlangsamung einer Leistung in der Zeiteinheit ist eben, das ist ja selbstverständlich, ein quantitativ geringerer Endeffect.

„Die specifische Verringerung des Stoffwechsels ist ein Vorgang, der jedenfalls schwierig, nur unter Voraussetzung einer Reihe von thatsächlichen Beobachtungen, an denen es



z. Z. völlig gebricht, nachgewiesen werden könnte" sagt Rubner (2). Wenn ich diesen kritischen Satz an den Eingang der ganzen Erörterung setze, so geschieht es, um mit der von Rubner betonten Schwierigkeit des Nachweises die Ausführlichkeit in der Darstellung, namentlich auch des thatsächlich Beobachteten zu rechtfertigen. Wie steht es mit unserer Kenntniss von Herabsetzung der Leistungen im Organismus? Die Herabsetzung der Function eines Organes oder Organsystems ist dem Pathologen wie dem Kliniker die gangbarste Vorstellung aus Experiment wie ärztlicher Erfahrung geschöpft.

Die Herabsetzung von Einzelfunctionen des Intermediärstoffwechsels ist auch für den Menschen bereits gründlich studirt. Ich brauche nur an Schlagworte zu erinnern, wie Cystinurie, Alcaptonurie, an das Auftreten der Acetonkörper im Harn, alles Stoffe, deren weiterer Abbau im Intermediärstoffwechsel normale Function ist und die offenbar wegen der Herabsetzung der Leistung eines intermediären Processes sich in der Säftemasse anhäufen und zur Ausscheidung kommen. Für die Gicht haben Brugsch und Schittenhelm (3) es gezeigt, dass jenes Ineinandergreifen der Fermente, wie es zum Abbau der Nucleine nothwendig ist, gestört ist durch functionelles Versagen verschiedener fermentativer Fähigkeiten.

Für den Diabetes hat in letzter Zeit Mohr (4) wichtige Befunde erhoben, nach denen es scheint, dass die Fähigkeit, Zucker zu verbrennen, auch dem schwersten Diabetes nicht ganz verloren gegangen ist, dass nur die Anspruchsfähigkeit der Zellmasse für die Zuckerverbrennung herabgesetzt ist, sodass erst eine höhere Zuckerconcentration des Blutes im Stande ist, als ein die Verbrennung auslösender Reiz zu wirken. Der Vorgang äussert sich auch darin, dass der respiratorische Quotient, der die Zuckerverbrennung anzeigt, (R.Q. = 1) viel später erscheint, als beim Gesunden. Recht eigentlich also ein „Ralentissement" in der Zuckerverbrennung.

Ich habe mit Herrn cand. med. Guggenheimer Befunde erhoben, die von ganz anderer Fragestellung ausgehend, recht gut zu der Auffassung Mohr's vom Diabetes passen, wenn auch heute keineswegs abgeschlossen, mögen sie doch an dieser Stelle gestreift werden. Wir wollten lediglich nachsehen, ob die Toleranz für Kohlehydrate beim Diabetes eine bessere würde, wenn die zuckerbildenden Stoffe gleichmässig auf den Tag vertheilt würden und verfolgten deshalb die Schwankungen der 24 stündigen Zuckermenge nach Verabreichung derselben Menge Kohlehydrate den einen Tag in einer, den andern Tag in vielen, d. h. 5—6 Portionen. Meine Annahme, dass bei einer einmaligen Dosis in Folge Ueberhäufung des Blutes mit Glykose die Glykosurie grösser sein würde, bestätigte sich in manchen Fällen durchaus nicht. Es wurde bei genau abgewogener an allen Tagen gleicher Kost bei mehreren Diabeteskranken unter gut vergleichbaren Bedingungen das paradoxe Verhalten constatirt, dass sie bei einmaliger Verabreichung einer Kohlehydratmenge in 24 Stunden wesentlich weniger, ja keinen Zucker ausschieden, während bei Vertheilung auf 5—6 mal am Tage erheblich grössere Zuckermengen im Harn auftraten. Die Versuche sind mit Vor-



sicht zu deuten, namentlich betonen wir, dass durchaus nicht in jedem Falle, auch nicht stets bei demselben Kranken dies paradoxe Verhalten zu constatiren ist. Es muss ja die richtige quantitative Beziehung zur Toleranz getroffen sein, soll dies Verhalten manifest werden.

Wir sind versucht, die Resultate dahin zu deuten, dass die starke Ueberhäufung der Säftemasse mit Dextrose als stärkerer Reiz, gewissermaassen reflectorisch, eine stärkere Verbrennung (fermentativ) auslösen kann. Oder dem Gedankengange Mohr's folgend: Der höhere Zuckerspiegel löst eine Zuckerverbrennung noch aus, während der niedere (bei langsamem Zuströmen des Zuckers ins Blut) den Brand für Zucker nicht mehr oder nicht in demselben Maasse anzufachen vermag. Schon Külz (5) hat Diabetesfälle beobachtet, die das gleiche von uns beobachtete Verhalten paradoxer Art zeigten, ohne eine Deutung dafür zu geben.

Wir sehen also, wie der verachtete Begriff der „Verlangsamung" in neuer Form präcise Gestalt gewinnt und grundlegend wird für zwei der wichtigsten Stoffwechselkrankheiten, für die Gicht und den Diabetes mellitus.

Wie steht es mit der Herabsetzung der Verbrennungen bei der Fettsucht, bei der ähnliche Vorstellungen von altersher die Forscher beherrscht haben? Bleiben wir zunächst, dem bis jetzt entwickelten Gedankengang folgend, bei dem Ablauf der intermediären Vorgänge des Stoffumsatzes.

Die Fragen der Fettbildung aus Kohlehydraten, des Fetttransportes, der Fettablagerung, wie der Fettverbrennung, stehen heute im Brennpunkt des Interesses, nicht minder wie jene der fettähnlichen Stoffe, der Lipoide. Die Ergebnisse der letzten Jahre haben es ermöglicht, dass wir methodisch einige Probleme des Intermediär-Stoffwechsels der Fette angehen können. Da ist einmal die Lehre vom Abbau der Fette insbesondere von der Oxydation der Fettsäuren in ausgezeichnet systematischer Weise studirt; ich erinnere nur an Embden's (6) Forschungen; ich erinnere an den Ausbau der Lehre von den Acetonkörpern. Die Kenntniss der letzteren hat z. B. Waldvogel veranlasst, zu ermitteln, ob die Spaltung der β-Oxybuttersäure zu Aceton beim Fettleibigen verlangsamt ist. Seine positiven Resultate haben in Nachprüfungen an der II. med. Klinik (Dr. Beuttenmüller) keine Bestätigung gefunden, eine umfassendere Nachprüfung steht noch aus. Da ist die Beobachtung von Neisser und Bräunig (7), dass die Hämokonien des Blutes feinste Fetttröpfchen sind, deren Auftreten von der Fettresorption, deren Verschwinden mit noch unbekannten Umwandlungen der Tröpfchen zusammenhängt. Eine Fortsetzung dieser Studien hat Reicher bereits gelehrt, dass das Auftreten der Hämokonien bei verschiedenen Erkrankungen sich different verhält.

Da ist endlich die merkwürdige von Pavy im letzten Jahre veröffentlichte Beobachtung, nach der die Umwandlung von Kohlehydrat zu Fett sich, wenigstens zum Theil, schon in der Darmwand abspielt. Bei Kaninchen, die längere Zeit gehungert hatten, waren nach Haferfütterung die Chylusgefässe dicht mit Fett gefüllt. Ich habe diese Angabe mit Reicher nachgeprüft und kann schon hier bemerken, dass allerdings



Hungerkaninchen nach Fütterung mit Hafer die Chylusgefässe strotzend gefüllt mit Fett zeigen. Analysen des Hafers zeigten aber, dass er bis 5 pCt. Fett enthält. Fütterten wir mit einem durch wiederholte Extractionen im wesentlichen entfetteten Hafer, so waren auch die Chylusgefässe des Kaninchens nicht gefüllt. Damit dürfte diese Stütze für Pavy's Annahme einer Fettbildung aus Kohlehydraten in der Darmwand hinfällig geworden sein[1]).

Endlich sind wir beschäftigt nachzuweisen, ob parallel mit dem Auftreten von Fetten und Lipoiden im Blut, z. B. bei Phosphorvergiftung, die Substanz erscheint, die ich als anticomplementär nachgewiesen habe.

Nur jene Mittel der Methode habe ich hier berührt, die mich jüngst beschäftigten. Alles methodisch Vorliegende ist aber nur eine sehr bescheidene Handhabe, generelle intermediäre Störungen im Fett-Stoffwechsel aufzudecken.

Im Hinblick auf die gichtische und diabetische Stoffwechselstörung ist es ja ein sehr naheliegender Analogieschluss, etwa für die Fettsucht sich vorzustellen, Fett werde ungenügend verbrannt und gelange deshalb zum Ansatz, oder auch die Umwandlung der Kohlehydrate zu Fett vollziehe sich leichter wie ihre Verbrennung und das sei der Grund zur Fettaufspeicherung. Für diejenige physiologische Betrachtungsweise, die in den Fetten und Kohlehydraten isodynam sich vertretende Energiequellen sieht, die nach Maassgabe des Bedürfnisses des Organismus herangezogen werden, haben diese Speculationen von Intermediärstörungen, obwohl sie auf dem Gebiete intermediärer Stoffwechselvorgänge zunächst reine Speculationen bleiben, trotzdem die Bedeutung einer bei allen Bilanzaufstellungen beachtenswerthen Möglichkeit. Der Organismus müsste an Stelle des für ihn nicht ausnutzbaren Fettes mehr Kohlehydrate und Eiweiss für seinen Energiebedarf heranziehen; dann würde er aber scheinbar einen grösseren Calorienbedarf haben als der normale Organismus. Er würde z. B. bei einer fettreichen Kost trotz genügender Calorienzufuhr Körpereiweiss einschmelzen müssen. Mag man auch wie oben angedeutet ähnliche Hypothesen noch vielfach modificiren, die Ergebnisse des Gesammtstoffwechsels sprechen heute strictissime gegen eine solche Analogiehypothese mit Diabetes und Gicht. Die intermediäre Forschung andererseits versagt bis jetzt völlig Abweichungen in dieser Richtung erkennen zu lassen. Wir werden weiter sehen, dass gerade die klinischen Beobachtungen, die immer und immer wieder die Hypothese einer Herabsetzung der Gesammtumsetzungen aufleben lassen, durch solche Fettsuchtstheorie einer ungenügenden Fettverbrennung nicht im geringsten verständlich würden.

Das Angeführte mag genügen, als Rechtfertigung dessen, dass ich mich im Folgenden nur mit der Grösse des gesammten Stoff- und Kraftwechsels beschäftige und nur in diesem Sinne das Ralentissement bei der Fettsucht in Betracht ziehe.

Gleich eingangs ist mit allem Nachdruck zu betonen, dass kaum jemals daran gezweifelt worden ist, dass auch die monströsesten Grade

1) Siehe des Näheren in diesem Heft die Notiz über den gleichen Gegenstand.



von Fettmast ohne das constitutionelle Moment erzielt werden können. Die Mästungsmöglichkeit willkürlich dazu gewählter Thiere beweist das zur Genüge. Eben so wie unser gesammtes Wissen vom Stoffwechsel es beweist, dass ein Fettansatz bei überreichlicher Ernährung mit Kohlehydraten und Fetten auch ohne jede constitutionelle Anlage gesetzmässig zu Stande kommen muss, dann am Meisten, wenn diejenigen Einflüsse, die den Stoffwechsel mehren, d. h. Muskelarbeit und eiweissreiche Kost gering sind. Dass auch klinisch ein reiches Material als Beleg solcher Mastfettsucht vorliegt, bedarf keines Wortes.

„Der Verbrauch ist gering gegenüber der Zufuhr"; das ist mit einem Satz die Formel für die Genese jeder Fettsucht. Auch wenn notorisch constitutionelle Momente, wie z. B. Trägheit und Phlegma oder wenn z. B. ein übermässiger Appetit vorliegt, ein Factor, den man ebenfalls als constitutionell auffassen könnte, wollen wir doch für alle diese Fälle an der Bezeichnung Mastfettsucht festhalten. Die Mastfettsucht ist kein Problem mehr, sie ist allen Klinikern geläufig, eine längst erwiesene Thatsache und mit allen aetiologischen Factoren, mit allen Krankheiten, die sie im Gefolge hat, ein interessantes Capitel der Pathologie, in dem noch wichtige Fragen ihrer Entscheidung harren, wie Wasserhaushalt, Ueberhitzung, Grenzen der Muskelleistung überhaupt Insufficienz der Wärmeregulationsmittel in Bezug auf die Breite der Anpassung und manches andere.

Ungelöstes Problem ist heute wie ehedem die Frage: Giebt es bei Fettsüchtigen, bei einigen wenigen etwa, eine Herabsetzung des Umsatzes gegenüber der Norm in dem Sinne, dass bei absolut vergleichbaren Bedingungen ein Individuum einen geringeren Calorienumsatz hat, wie ein anderes normales und deshalb, gerade deshalb fettsüchtig wird und bleibt. Das allein möchte ich im Folgenden verstanden wissen, wenn ich von constitutioneller Fettsucht, im Gegensatz zur Fettmast spreche. Damit kehre ich zur ursprünglichen Fragestellung zurück. Es giebt, so haben wir eben ausgeführt, eine Herabsetzung von allen möglichen Abläufen im Intermediärstoffwechsel; giebt es auch Vorgänge, die sich in einer Herabsetzung der Gesammtheit des Umsatzes ausdrücken?

Dass es Steigerungen des Gesammtumsatzes giebt, ist mehr als geläufig, abgesehen von jeder Nahrungsaufnahme und besonders jeder grösseren Eiweissration, die die bekannte Steigerung des Calorienumsatzes hervorruft, sind Beispiele aus der Pathologie des Morbus Basedow, viele Fälle von Fieber, namentlich auch die Aenderung, die durch Medication von Schilddrüse unter Umständen auftritt; für letztere Wirkung werde ich im Folgenden weitere anschauliche Belege bringen.

Wie steht es mit der Verringerung des Stoffwechsels? Es ist zur Genüge bekannt, dass ein einwandsfreier Beweis in Betreff der Fettsucht in der Literatur nicht vorliegt; ähnlich steht es mit den offenbar verwandten Zuständen nach der Castration. Die Versuche von Löwy und Richter (11), mittels der Zuntz-Methode angestellt, beweisen eigentlich bei der Castration die Herabsetzung. Die in viel längeren Zeiträumen durchgeführten Beobachtungen Lüthje's (12) sprechen dagegen. Letztere Versuche sind mit Recht von Löwy und Richter beanstandet.



Die Entscheidung dieser Controversen ist nur zu erwarten, wenn alle Mängel der bisher verwendeten Methodik ausgeschaltet werden, d. h. am besten im Thiercalorimeter 24 Stunden-Versuche vor und nach der Castration in verschiedenen Perioden angestellt werden, im Hunger sowohl wie im Stoffgleichgewicht bei Ausschluss lebhafterer Bewegungen. (Versuche, die von mir in Aussicht genommen sind.)

Bei einem Krankheitssypus ist die Herabsetzung der Verbrennungen von Magnus-Levy (13) in zahlreichen Zuntz-Versuchen demonstrirt beim „sporadischen Cretinismus" und beim schweren Myxödem. So fand Magnus-Levy bei einem Cretinen nur 53 pCt. des normalen Ruhe-Nüchternwerthes, bei einer schweren Cachexia strumipriva 58 pCt., beim schweren echten Myxödem ähnlich niedere Zahlen, Andersson konnte dies bestätigen. Der Beweis einer Herabsetzung des Stoffumsatzes während 24 Stunden in vollständig durchgeführten Versuchen stand noch aus.

Solche Versuche sind am Myxödem von mir zunächst angestellt worden. Für die Berechnung der gewonnenen Resultate ergiebt sich noch ein sehr wesentlicher Vortheil. Es ist bei Fettsüchtigen, wie wir sehen werden, kaum möglich, ein objectives Maass zu gewinnen, nach dem der Calorienumsatz mit dem des normalen Menschen verglichen werden kann. Beim Myxödem liegen nicht so hochgradige Abweichungen von der Norm in Bezug auf Oberflächengrösse oder Verhältniss des Körpergewichts zur Länge vor, dass Vergleiche mit Normalwerthen zu beanstanden wären.

Ausserdem lege ich hiermit, so viel ich sehe, die ersten Stoffwechselversuche vor, die mit Berücksichtigung der respiratorischen Ausscheidungen am infantilen Myxödem überhaupt angestellt sind. Es wird sich zeigen, dass die gefundene Herabsetzung nicht wohl auf grössere, körperliche Ruhe des Kindes oder ähnliche äussere Verhältnisse zu beziehen ist und damit ist der Beweis einer Verringerung des Calorienumsatzes im Princip erbracht.

Ein für alle Mal betone ich gleich hier, dass ich mich nicht einlassen kann eine Theorie dieses verringerten Calorienumsatzes zu geben. Es ist schwer, das für einige Fälle der Pathologie, wie die Cachexia strumipriva, das schwere Myxödem, für einige Inanitionszustände und ähnliches feststehende Phänomen der Einschränkung des Bedarfes zu deuten. Man hat in den Kreisen der Klinik geglaubt, auch für diese Erscheinungen dadurch ein tieferes Verständnis zu gewinnen, dass man sagte, der sonst meist im Bereiche physikalischer Wärmeregulation sich bewegende Mensch regulire nun chemisch.

Die gleichen Vorstellungen sind für die Fieberlehre, für den Morbus Basedow und wohl auch für eine Reihe anderer Erscheinungen der Pathologie vielleicht fruchtbar, überhaupt dann, wenn Verbrennungen gegenüber der Norm gesteigert sind, ohne dass sonst dafür bekannte Anlässe vorliegen (wie etwa die Steigerung in Folge von Nahrungsaufnahme [Eiweisskost] oder erhöhte sichtbare Muskelarbeit). Beim Fieber mit vermehrtem Umsatz oder beim Morbus Basedow u. s. w. muss eine chemische Mehr-Zersetzung aus inneren Ursachen ja ganz gewiss angenommen werden und es ist, am Meisten für das Fieber, verständlich,



dass dies aus Gründen der Wärmeregulation, der Einstellung auf ein höheres Temperaturniveau, geschieht im Sinne der Fiebertheorie Liebermeisters, wie Friedrich Müller es andeutet und in eingehender Weise F. Kraus es aufgebaut hat zu einer einheitlichen Fiebertheorie, durch welche die widerspruchsvollen Ergebnisse der Stoffzersetzung im Fieber nunmehr unter einem gemeinsamen Gesichtspunkt verständlich würden. Auf Uebergänge von einem Regulationsmechanismus zum andern weist ja Rubner hin, wenn er sagt, dass „beide Arten der Regulation sehr wohl täglich bei dem Menschen nebeneinander vorkommen können, nach reichlicher Mahlzeit die physikalische, im Uebrigen die chemische Regulation."

Stellt man die Hypothese auf, die heute sicher bewiesene Minderung des Umsatzes bedeute auch eine Verschiebung der Grenzen beider Regulationsmechanismen, so sagt man damit aus, dass ein Individuum die chemische Einschränkung der Verbrennungen noch weiter treiben kann wie ein anderes. Wenn wir also für den Basedow und andere Mehrungen Regulationsmaassnahmen annähmen, zu denen auch das normale Individuum nur unter anderen Aussenbedingungen fähig wäre, müssten wir zur Erklärung der Minderung eine Fähigkeit heranziehen, die das normale Individuum unter keinen Umständen in dem Maasse besitzt, d. h. wir nähmen an, z. B. das Myxödem hat einen geringeren Umsatz wie der Normale, es ist im Stande, sich bei geringeren Umsetzungen auf seinem Temperaturniveau zu erhalten. Nach allem Diesem könnte man den Eindruck gewinnen, dass mit der Erklärung, Mehrungen und Minderungen des Umsatzes seien aufzufassen als abnorme Maassnahmen der Wärmeregulation, kaum mehr ausgesagt wäre, wie mit der Thatsache der Mehrung und Minderung an sich.

Es verhält sich dennoch anders. Der Beweis, dass eine Minderung eine chemische Regulationsmaassnahme ist, kann meines Erachtens geführt werden. Hier möchte ich aber darauf nicht eingehen.

Der Nachweis, dass es solche Herabsetzungen giebt, möge genügen. Jede nähere Erklärung fehlt genau genommen; ist ja selbst die dem Allem zu Grunde liegende Auffassung des Wesens der chemischen Regulirung noch strittig. Was in dieser Beziehung vorgebracht ist, sind vorläufig nur Worte. Ich bitte also keinerlei weitere Theorie zu supponiren, wenn im Folgenden gesprochen wird von „Verringerung des Calorienumsatzes oder Herabsetzung des Stoffwechsels."

Nachdem im Folgenden für ganze Tagesversuche bestätigt ist, dass es in diesem Sinne eine Herabsetzung des Stoffwechsels in der That giebt, sind jene Einwände, die a priori gegen das Vorhandensein einer constitutionellen Fettsucht gemacht werden, abzulehnen. — Es ist gezeigt, dass es eine Herabsetzung von Organleistungen, dass es eine Herabsetzung von intermediären Stoffumsetzungen, dass es eine Herabsetzung auch im gesammten Stoffumsatz giebt. Wird dieses auch nur an einem fettsüchtigen Individuum bewiesen, so muss geschlossen werden, dass es ausser der Mastfettsucht eine echte constitutionelle Fettsucht giebt, mag sie auch noch so selten sein.

Was ist es denn nun, was den Arzt immer wieder zu dem Vor-

urtheil drängt, dass solche constitutionelle Fettsucht existirt? Gewiss ist es ein oberflächliches Urtheil, das hinter monströsen Graden von Fettsucht eine primäre constitutionelle Erkrankung liegen müsse. Aber immer und immer wieder tauchen vor einem kritisch urtheilenden Kliniker Patienten auf, die von Jugend an ohne Zeichen von Trägheit und Phlegma bei sehr schwachem Appetit fettsüchtig wurden, bei dem es ihm trotz energischer Beschränkung der Nahrungszufuhr, trotz redlichster Muskelübungen von Seiten des Kranken kaum oder in sehr ungenügendem Maasse gelingt, eine Entfettung zu erzielen. Noorden (14), der in seiner Monographie der Fettsucht und im Handbuche des Stoffwechsels gewiss sich aller nur möglichen Kritik befleissigt, verschliesst sich dieser ärztlichen Erfahrung nicht und führt aus eigener Beobachtung sehr eclatante Fälle an, um nur einen herauszugreifen:

Ein 35jähriger Herr, Länge 170 cm, wiegt 102 kg, 3 Monate später 101 kg. Er hat in der Zwischenzeit eine bei jeder Mahlzeit genau abgewogene, ganz gleichmässige, Nahrung zu sich genommen, die nicht mehr als 2000 Calorien pro die beträgt. Der Patient hat täglich in seinem Beruf 8 km in der Ebene zu gehen, leistet ausserdem eine Steigarbeit von mindestens 400 Calorien pro Tag und ist bei 8 Stunden Schlaf des Nachts (kein Nachmittagsschlaf) fast den ganzen Tag auf den Beinen.

2000 Calorien bei 102 kg Gewicht und der beschriebenen Muskelarbeit ist eine ganz erhebliche Unterernährung. Die Oberfläche nach der Meeh'schen Formel würde betragen 2,7 qm. Auch für diese Zahl ein zu niedriger Calorienumsatz.

Ein Grund, an dem Mitgetheilten zu zweifeln, liegt, wenn man die näheren Ausführungen Noorden's noch in Betracht zieht, nicht im Mindesten vor.

Durch den Vergleich mit einem anderen Kranken wird das noch deutlicher. Ein Patient von 98 kg geht wenig, bekommt die gleiche Kost und nimmt schon in einem Drittel der Zeit (in 4 Wochen) fast um 5 kg ab, auch später bei gleicher Calorienzufuhr noch weitere rapide Abnahmen.

Andere Fälle Noorden's, ein Fall von Salomon (15) und die Erfahrungen vieler anderen Kliniker, die kritisch in dieser Frage denken wollen, spricht also mit aller Energie dafür, dass Fälle eines geringen Calorienbedarfes ganz entschieden vorkommen, mögen sie auch nicht häufig sein.

Meine eigenen Erfahrungen, namentlich an der Patientin L., über die ich des Weiteren berichte, sprechen schon nach der empirischen Ermittelung der Kost ganz in gleichem Sinne.

Gegenüber diesen gehäuften Beobachtungen kann sich der Kliniker nicht bei den Einwänden beruhigen, die gemacht worden sind. Dass Kranke lügen und betrügen, dass eine Nahrung calorienreich sein und doch kleines Volumen haben könne, dass die Dosirung von Muskelarbeit nach den Angaben des Kranken unmöglich sei u. s. w. So viele Fälle auch solcher Kritik geopfert werden müssen, es bleiben Fälle übrig, die anzuzweifeln entschieden etwas Gekünsteltes hat.

Die Einwände a priori gegen Herabsetzung des Calorienumsatzes



sind bereits beseitigt, bleibt Jenen, die an die constitutionelle Fettsucht aus ärztlicher Erfahrung glauben, den zahlenmässigen Beweis zu führen. An emsigen Versuchen hat es nicht gefehlt und doch, Versuche in grossem Maassstabe, 24 Stundenversuche sind über diese Frage kaum angestellt, bis auf den klassischen Versuch Rubner's (2) an dem fettsüchtigen Knaben und seinem mageren Bruder, das sind eigentlich die einzigen. Sie sind methodisch das nachzuahmende Muster für die Art, wie vorgegangen werden muss, und ich habe mich im Folgenden bemüht, mich, so gut ich konnte, in Ausführung und Berechnung nur an sie zu halten, wenn ich auch aus äusseren Gründen, aus Rücksichten auf die Kranken oft genug die Versuchsanordnung habe weniger günstig treffen müssen.

In dem Suchen nach dem Beweise einer Herabsetzung der Calorienproduction bei Fettsucht haben die Forscher von allen Eventualitäten, an die sie gedacht haben, sich beherrschen lassen und die Versuchsanordnung entsprechend gegliedert. Neben der Hauptfrage, ob im Stoffgleichgewichte eine Herabsetzung der Calorienproduction gegenüber dem Normalen vorkommt [Rubner's Versuche (2)], ist der sogenannte Ruhe-Nüchternwerth der Zuntz-Schule sehr häufig studirt worden. Auch hier gelang am herangezogenen Materiale der Beweis einer constitutionellen Fettsucht nicht, es geben aber die, welche mit jener Methodik gearbeitet haben, zu, dass der Calorienumsatz ständig um 10 pCt. nach oben und unten vom Mittelwerthe beim selben Individuum abweichen darf, d. h. um 20 pCt., ohne dass daraus es berechtigt ist, Schlüsse zu ziehen, ja, wenn nicht bei mittlerem Körpergewicht eine Herabsetzung von 500 bis 700 Calorien herauskommt, so führt Magnus-Lewy (16) aus, beweisen diese Schwankungen d. h. Minderungen um 35—40 pCt. des Grundumsatzes gegenüber der Norm noch keine constitutionelle Abweichung. Und trotzdem sollte man meinen, dass ein Individuum, welches fast ständig auch nur 10 pCt. weniger Calorien braucht wie ein anderes, sonst ganz mit ihm vergleichbares, durch diese constitutionelle Eigenschaft erhebliche Fettmengen anhäufen könnte. Nur riesige Abweichungen von der Norm werden sich also mit dieser Methode als Beweise für eine constitutionelle Fettsucht verwenden lassen.

Ein neuer Gedanke tauchte auf mit der Vermuthung von Jaquet und Svenson (17), dass die Steigerung der Verbrennungen, die nach Nahrungsaufnahme eintreten, beim Fettsüchtigen geringer seien, wie beim Normalen. Rechnerisch zeigten sie, dass in einem Jahre ein nicht unerheblicher Fettansatz auf diese Weise möglich sei. Die Experimente stützten mit ihrem Ausfall diese Hypothese. Bei den Steigerungen nach Nahrungsaufnahme muss zunächst berücksichtigt werden, wieviel davon in 24 Stunden, etwa durch spätere Herabsetzungen sich wieder ausgleicht. Nur das Plus in 24 Stunden kann für den Fettansatz von Bedeutung werden. Nimmt man gerade für die Fettsucht ein Ralentissement in den Abläufen der Oxydation an, so zieht sich eben die Steigerung des Calorienumsatzes über längere Zeit hin, und die Summe kann dennoch die gleiche sein. Auf einen Grundfehler in der Deduction von Jaquet und Svenson (17) ist weiter von Noorden (14) und Magnus-



Lewy (16) hingewiesen. Es ist die Steigerung nur beim gleichen Individuum zu berücksichtigen und nicht der Grundumsatz eines anderen rechnerisch heranzuziehen. Ausserdem fragt es sich, ob die Erhöhung nach Nahrungsaufnahme wirklich in absoluten Zahlen geringer ist als bei anderen, nicht fettsüchtigen Individuen. Es fragt sich ferner, ob ihre angenommenen Ruhe-Nüchterwerthe, die etwa 12 Stunden nach der Nahrungsaufnahme gewonnen sind, wirklich solche waren. Staehelin (18) zeigte jüngst, dass nach 16 Stunden die Werthe bei einem Fettsüchtigen deutlich tiefer lagen als nach 12 Stunden, ein Verhalten, das wieder für ein Ralentissement im Ablauf der Verbrennung spräche. Trifft das auf mehr wie den einen von ihm in wenigen Versuchen beobachteten Fettsüchtigen zu, so ist damit ein neues Kriterium gegen Jaquet und Svenson (17) erbracht. Man sollte jedenfalls gerade bei Fettsüchtigen mit der Zuntzmethode nur nach 18 stündigem Hungern untersuchen und auch dann nur, wenn die letzte Mahlzeit spärlich und namentlich arm an Kohlehydraten gewesen ist.

Endlich, und das erscheint mir nicht genügend betont, wenn auch die gesammte Steigerung nach Nahrungsaufnahme bei Erhaltungskost wegfiele, so bedeutet das eine Ersparung von 7 bis 15 pCt. des gesammten Calorienumsatzes. Ich habe vorhin erwähnt, dass gerade die Zuntzschule betont, ein Individuum mit um 10 pCt. verringertem Ruheumsatz gegenüber dem Umsatz des Durchschnittes falle noch ganz in die Breite des Normalen. Es wäre also mit der Hypothese von Jaquet und Svenson (17) quantitativ nicht mehr erklärt, als mit jenen constitutionellen Varianten, welche von der Zuntzschule ohne weiteres als bestehend zugegeben werden.

Staehelin's (18) neueste Versuche und die Beobachtungen von Jaquet und Svenson (15) geben uns immerhin den Hinweis, dass eine Verlangsamung der Oxydation bei einzelnen Fettsüchtigen vorzukommen scheint, ebenso Versuche von Reach (37). In 24 Stunden kann sich dieses vollkommen wieder ausgleichen, ja in Versuchen, die aus dem Laboratorium Tigerstedt's (19) in diesen Tagen erschienen sind, wird bei einigen Fettsüchtigen gezeigt, dass bei Tagesversuchen eine Abweichung von der Norm nicht vorhanden ist. Auch ich bringe in zwei Versuchen weiteres Material zur Klärung dieser Frage. Ich finde, um das hier vorwegzunehmen, nach einer Mahlzeit keinen höheren Calorienumsatz als im Hunger. Die Versuche dauerten 10 Stunden. Betont sei aber hier noch eines gleichzeitig als eine wesentliche Einschränkung des Werthes solcher Versuche. Die Steigerung nach Nahrungsaufnahme ist bekanntlich so gut wie ausschliesslich durch das Eiweiss der Nahrung bedingt[1]). Soll nun diese Steigerung deutliche Ausschläge geben, so sind Eiweissgaben erwünscht, welche womöglich über dem Nahrungsbedarf liegen oder wenigstens wenn das, wie beim Menschen unmöglich ist, sollte die ganze Kost eine überschüssige, sehr eiweissreiche sein. Zeigte doch Rubner am Hunde, dass kleine Eiweissmengen, die unter dem Bedarf liegen, keine merkbare

1) Eine jüngst erschienene Publication Staehelin's scheint eine stärkere „spec. dynam. Steigerung" auch für Fett und Kohlehydrate nachzuweisen.



Steigerung des Calorienumsatzes bewirkten, Fette auch dann nicht, wenn sie den Bedarf ganz wesentlich überstiegen.

Ueber meine Versuche habe ich an späterer Stelle dieser Schrift zu discutiren. Die Hypothese von Jaquet und Svenson (17) ist dann nur dem Beweise zugänglich, wenn nach mindestens 24stündiger Nahrungsentziehung eine den Bedarf weit überschreitende, sehr eiweissreiche Kost gegeben wird und der Calorienumsatz eines 24 Stunden-Versuches dann wesentlich geringer ausfällt, wie in Vergleichsversuchen an Normalen.

Wir werden übrigens noch sehen, dass die Wirkung überschüssiger Kost auch dann noch schwer zu deuten ist, weil ausser der specifisch dynamischen Wirkung des Eiweisses noch andere Verhältnisse mitspielen (die secundäre Steigerung). Machen wir uns aber von vornherein klar, dass auch ein Beweis der Hypothese von Jaquet und Svenson, wie ich ihn hier verlangt habe, für die Lösung gerade der Räthsel, die den Kliniker bei der Fettsucht immer wieder fesseln, wenig Werth hat. Handelt es sich ja zunächst garnicht darum, zu erklären, wie der Fettsüchtige auf Nahrungsüberschüsse reagirt, sondern warum anscheinend, man denke an Noorden's Beispiel (14), auch bei calorienarmer Kost eine Körpergewichtszunahme oder wenigstens keine genügende Abnahme erfolgt. Es liegt trotz allen vorliegenden negativen Resultaten immer noch am nächsten zu suchen nach einer Herabsetzung des Grundumsatzes bei solchen Kranken und deshalb bleiben Versuche im Nahrungsgleichgewicht oder im Hungerzustande oder bei Unterernährung die folgerichtigste Versuchsanordnung, wenn anders die ärztlichen Beobachtungen zum Anlass genommen werden, an eine Herabsetzung bei Fettsucht zu denken.

Trotz alledem, es hat das höchste Interesse festzustellen, ob wirklich der Ablauf der Zersetzungen beim Fetten in langsamerem Tempo sich vollzieht, wie beim Gesunden. Und braucht sich das auch nicht bei jedem Fetten für 24 Stunden in einer Herabsetzung des Calorienumsatzes zu äussern, exorbitante Grade solcher Verlangsamung müssten zu einer Summirung unverbrannter Nahrung und damit zur Fettablagerung führen. Damit liesse sich die Fettsucht oder sagen wir etwa ein grosser Theil der Fettsüchtigen unter einer gemeinsamen pathologischen Störung subsummiren, die Verlangsamung im Ablauf der Zersetzungen, die nur in höheren Graden im 24 Stunden-Umsatz zum Ausdruck käme, sonst vielleicht erst bei Nahrungsüberschüssen bei einigen Individuen auch nie für die 24 stündige Bilanz in Betracht käme. Befunde gestörter intermediärer Function beim Fetten, wie sie von Waldvogel (20) behauptet sind oder andere, oben gekennzeichnete ähnliche Abweichungen fänden so ihre Erklärung. Das alles sind nicht lediglich Speculationen. So wenig der Beweis einer Herabsetzung des Umsatzes in 24 Stunden in Bezug auf die specifisch dynamische Wirkung der Nahrung erbracht ist, es ist eine geringere Erhöhung über das Hungerniveau nach Nahrungsaufnahme ja geradezu ein Heruntergehen unter dieses für kürzere Zeit bewiesen, nicht nur durch J. u. Sv., vor allem jüngst durch Staehelin (18), auch durch Reach und ich bringe an zwei Kranken weiteres Material. Mögen



es wenige Versuche von jedem der Autoren sein, die Uebereinstimmung von ganz verschiedenen Seiten macht die Resultate wichtig.

Die Curve der Zersetzungen nach Aufname einer Nahrung, namentlich in Bezug auf die einzelnen Nahrungsbestandtheile und gleichzeitig in Beziehung gebracht zur Gesammttagszersetzung, erscheint nach dem wenigen schon Vorliegenden von höchster Bedeutung. Sie gewährt auch auf anderen Gebieten der Pathologie wichtige Einblicke (Diabetes-Theorie Mohr's), (4) namentlich aber auch für ein constitutionelles Maass ist sie von eminenter Wichtigkeit zur Ermittelung dessen, was Bouchard (1) mit „Tempérament" bezeichnen wollte. „Le tempérament est la caracteristique dynamique de l'organisme; c'est tout ce qui concerne la variation individuelle des activités nutritives".

Versuche nach der Zuntz-Methode genügen nicht dem Sehnen nach einem constitutionellen Maasse ein ausreichendes Zahlenmaterial zur Grundlage zu geben, auch wenn noch so viele im Tage angestellt werden. Es bedarf unbedingt daneben der Bestimmung des 24 stündigen Calorienumsatzes.

Ich habe zu diesem Zwecke eine Combination beider Untersuchungsmethoden mir ausgedacht und durchgeführt, die ich kurz beschreiben möchte, obwohl ich Versuchszahlen hier noch nicht bringen kann.

Steyrer (21) erwähnt die Möglichkeit, in der Voit-Pettenkofer-Kammer die Versuchsperson mit dem Zuntz-Tornister Respirationsversuche machen zu lassen, mit jener trockenen Gasuhr, wie sie für die Monte-Rosa-Expedition (22) verwendet wurde. Als ich dies durchführen wollte, wurden mir viele Nachtheile klar.

Abgesehen davon, dass die trockenen Gasuhren sehr schnell in den Bälgen undicht werden, und deshalb fast täglich neu zu aichen sind, müsste man für jeden neuen Zuntz-Versuch die Kammer öffnen, um die Sammelburetten für die Gasanalyse auszuwechseln und den Apparat zum nächsten Versuch herzurichten. (Schnurablauf, Wasserfüllung usw.) Da wäre es schon einfacher, den Hauptversuch für kurze Zeit mehrmals zu unterbrechen und mit dem Patienten ausserhalb des Kastens Respirationsversuche nach Zuntz durchzuführen.

Man kann aber, und das ist das Wesentliche meiner Apparatanordnung, den Kranken im Kasten belassen, die 24 stündige Kohlensäure- und Wasserbestimmung nach Voit-Pettenkofer ununterbrochen durchführen und trotzdem, so oft man will, einen Zuntz-Versuch einschalten.

Die Gasuhr nach Zuntz steht im selben Zimmer wie der Voit-Pettenkofer'sche Respirationsapparat, aber ausserhalb des Kastens, also dem Experimentator jeder Zeit bequem zugänglich. Eine dichte Rohrleitung führt vom Patienten im Kasten durch ein gedichtetes Loch in der Kastenwand bis zur Zuntz'schen Gasuhr. Von ihrem Auslass wiederum führt eine rückläufige Leitung bis in den Kasten hinein und endet dort frei. Die Versuchsperson nimmt auf ein telephonisches Zeichen das Mundstück und verschliesst die Nase. Die Ventile sind an der Innenwand des Kastens fest angemacht und nun entnimmt der Patient seinen Sauerstoff aus der Kastenluft nahe der Oeffnung des Ein-



stromes und athmet die Luft durch die Zuntz'sche Gasuhr hindurch. Von dort kehrt die gemessene Ausathmungsluft in den Kasten zurück. Es geht für den Hauptversuch nichts verloren, ausser den 200 ccm Exspirationsluft, die in den 10—30 Minuten der Dauer eines Zuntzversuches aus einer Nebenleitung in der bekannten Weise entnommen werden. Dadurch kann man, ohne den Hauptversuch zu beeinträchtigen, so lange den Kranken mit dem Mundstück durch die Ventile athmen lassen, bis die Athmung ideal gleichmässig geworden ist, ehe man mit dem Versuch beginnt. In dieser ganzen Zeit geht für die Voit-Pettenkofer-Bestimmung nichts verloren, auch nicht wenn jeder Versuch nach Geppert-Zuntz über eine Stunde ausgedehnt wird. Ich bediene mich zum Sammeln der Luftprobe einfacher Buretten von 200 ccm Inhalt, deren ich so viele, wie ich will, hintereinander schalten kann, um die procentische Menge an Sauerstoff und Kohlensäure in den einzelnen Proben in einem anderen Raum später analysiren zu können. Die Verluste an Kohlensäure für den Hauptversuch durch diese Probeentnahme liegen weit unter 1 pCt. Ein Wasserverlust wird ebenfalls fast völlig vermieden, da ich die Gasuhr mit Vaselinöl fülle, und die Condensation des Wassers in der Rohrleitung eben so gut vernachlässigt werden darf wie im grossen Kasten selber. Im Uebrigen hätte es keine Schwierigkeiten, gewogene Schwefelsäureflaschen in den Einstrom zu schalten, die ausströmende Luft ebenfalls zu trocknen und damit den Fehler mit voller Sicherheit zu vermeiden.

Ich habe also eine Versuchsanordnung geschaffen, die es ermöglicht, während eines ununterbrochenen 24stündigen Versuches im Voit-Pettenkofer'schen Respirationsapparat beliebig oft Versuche mit der Methode von Zuntz einzuschalten, und damit eine Curve der CO_2-Ausscheidung der O-Aufnahme wie des respiratorischen Quotienten gleichzeitig neben der 24stündigen Bilanz des C, N und des Wassers aufzustellen. Es ist mit diesen Apparaten möglich, den Zersetzungsablauf als constitutionellen Factor im Hunger, nach Nahrungsaufnahme, nach Muskelarbeit u. s. w. zu studiren. Ein „Ralentissement de la nutrition" könnte auch da zahlenmässig bewiesen werden, wo es in 24stündiger Bilanz als völlig ausgeglichen, nicht nachweisbar ist.

Halten wir uns stets gegenwärtig, dass das Problem der Verlangsamung bei Fettsucht erwachsen ist aus ärztlicher Erfahrung und doch weit mehr ist, als eine Vermuthung, seit gute Beobachtungen des Kostmaasses da sind (man denke an Noorden's Fälle), welche eigentlich das constitutionelle Moment beweisen. Es entspricht nicht wissenschaftlicher Kritik, anzuführen, dass Menschen sich kaum je absolut sicher controliren lassen, sobald Resultate, gegen die ganz das Gleiche vorgebracht werden könnte, in entgegengesetzter Richtung verwendet werden.

Darum aber lege man bei allen Discussionen für und wider die Stoffwechselverringerung bei Fettsucht folgende zwei Maassstäbe an: 1. frage man sich, ist die Vorstellung von der Art der Herabsetzung, die die Autoren beherrscht, überhaupt geeignet das zu erklären, was empirisch an Thatsachenmaterial schon vorliegt (z. B. den oben citirten Fall



Noorden's u. a.)? 2. ist die angewandte Methode im Stande, nur gewaltige Abweichungen erkennen zu lassen oder auch mittlere Grade der vermutheten Störung? Darnach vor allem bewerthe man zunächst die Resultate.

Magnus-Lewy (23) hat als Erster alle geäusserten Vermuthungen in Bezug auf die Ursache der Verlangsamung dahin zergliedert, dass er an Möglichkeiten einer Herabsetzung des Stroffwechsels 3 anführt:

1. Es könnte vermindert sein der Grundumsatz.

Sofern darunter verstanden wird der sogenannte „Ruhe-Nüchternwerth" ist er nur mit der Zuntz-Methode bestimmbar, und die ist nur zum Nachweis recht ansehnlicher Herabsetzungen geeignet, wie ich zeigte.

2. „Die Steigerung nach Muskelarbeit ist herabgesetzt." Beweisendes Material liegt hierfür nicht vor. Abgesehen davon, das wird gewöhnlich nicht betont, leistet gerade ein anscheinend schon träger Fettsüchtiger oft mehr Arbeit wie der Normale, hat er doch mit gleicher Muskulatur weit grössere Lasten zu bewegen und zu heben. Schon deshalb ist es unwahrscheinlich, dass er auf diesem Gebiete genügend erspart, um die vorliegenden Beobachtungen zu erklären, selbst wenn er bei Muskelarbeit weniger Energie umsetzen sollte.

3. „Die Steigerung nach Nahrungsaufnahme kann herabgesetzt sein." Es ist auf die Mängel im vorliegenden Material hingewiesen und hier vor allem ebenfalls zu betonen, dass die Hypothese genügen mag, nachzuweisen, dass jemand auch auf diese Weise Fett ansetzen könnte, dass sie aber keinesfalls genügt, die schon vorhandenen Beobachtungen an einzelnen Fettsüchtigen zu erklären.

Als Einwand gegen solche Zergliederungsart ist hervorzuheben, dass im Bereiche chemischer Wärmeregulation (s. o.) eine geringere Steigerung nach Muskelarbeit wie nach Nahrungsaufnahme sich zeigen müsste, wenn man Rubner's Auffassung gelten lässt.

Es giebt ferner eine Bedingung, durch die der Calorienumsatz gesteigert werden kann, eine Bedingung, deren Umkehrung vielleicht eine Herabsetzung des Calorienumsatzes begreiflich macht. Sie kann mit gleichem Recht für eine Hypothese der constitutionellen Fettsucht herangezogen werden. Das ist, so viel ich sehe, nicht geschehen. Erst Staehelin (18) hat in jüngster Zeit andeutungsweise diese Verhältnisse in Betracht gezogen.

Rubner (24) findet an Hunden ausser der Erhöhung des Gesammtumsatzes nach Eiweisszufuhr, die als specifisch dynamische Wirkung des Eiweisses von ihm aufgefasst wird, und sofort (d. h. innerhalb eines 24-Stunden-Versuches) nachweisbar ist, eine andere Art der Erhöhung des Gesammtumsatzes nach abundanter Kost. Sie tritt nicht sogleich ein, meist erst nach 8 und mehr Tagen. Sie lässt sich nicht daraus erklären, dass der Körper etwa durch Eiweissmast um so viel reicher an Stickstoffsubstanz geworden ist, so dass diese „secundäre Steigerung" durch die Massenvermehrung des Versuchsindividuums zu erklären wäre. Nein, es ist eine Vermehrung der Calorienproduction, die nach einiger Zeit zu Stande kommt, wenn bei abundanter Kost gerade auch die Stickstoffzufuhr über den Bedarf geht. Das führt dazu, dass schliesslich



bei dauernd vermehrter Zufuhr der Organismus sich auf das erhöhte Niveau einstellt (hier liegt die Steuerung gegen eine schrankenlose Fleischmast). Ich meine, es ist ein recht ähnliches Phänomen demjenigen, welches man unter dem Namen „Luxusenergieverbrauch" in den Kreisen der Klinik als Hypothese schon längst zu beweisen sich bemühte und was längst bewiesen in der Fülle der Versuchsresultate Rubner's, anscheinend von den Meisten unbemerkt, verborgen geblieben ist.

Die Sache ist von so fundamentaler Bedeutung, dass ich aus Rubner's „Gesetzen des Energieverbrauches und der Ernährung" citire: „Es handelt sich um allmählich zunehmende Wirkung der Kost, welche schliesslich mit einem Wärmegleichgewicht endet, aber aus einem einfachen Anwuchs nicht zu erklären ist."

„Es liegt also eine erst allmählich sich ausbildende Wirkung der Nahrung vor, welche nur unter Steigerung der Wärmebildung über die Körpermasse hinaus und in beschleunigtem Tempo zu einem Wärmegleichgewicht führt."

Die „secundäre Steigerung" macht in einem Versuche z. B. eine Mehrung um 32 pCt. des Hungerumsatzes aus.

Auch die „secundäre Steigerung" wird anscheinend, wie die primäre (die „specifisch dynamische"), im Wesentlichen nur durch Eiweiss, kaum durch Fette und Kohlehydrate bedingt. Sie kommt bei gemischter, eiweissreicher Kost ebenfalls auf's Deutlichste zur Geltung.

„Der Eiweissansatz ruft nur dann eine secundäre Nahrungswirkung hervor, wenn eine abundante Kost vorliegt."

Die Wirkung erlischt plötzlich mit dem nachfolgenden Hungerzustand, bleibt aber anscheinend ständig vorhanden, so lange die abundante Kost gleichmässig gereicht wird. Daraus folgt, dass eine dauernde Zustandsänderung der Zelle nach Rubner nicht herbeigeführt wird.

„Neben einer starken primären kann eine kurze secundäre und neben einer geringen primären eine mächtige secundäre Wirkung vorhanden sein."

„Leider sind langdauernde Experimente mit grösseren Ueberschüssen auch an Hunden unausführbar, da sie die Nahrung verweigern."

Dürften nicht länger dauernde Experimente mit gemischter, eiweissreicher Kost am Menschen eher möglich sein? Als Criterium für Eiweissreichthum genügt ja wohl ein Stickstoffansatz beim Uebergang zu solcher abundanten Kost. Es wird ja längst vermuthet, dass sehr viele Menschen eine überreiche Kost, die eiweissreich ist, verzehren.

Magnus-Lewy (16) meint, wenn ich ihn recht verstehe, die specifisch dynamische Wirkung des Eiweisses käme beim Menschen nicht erheblicher zur Geltung. Jede Steigerung gegenüber dem Hungerwerthe nach Nahrungsaufnahme ist in der Ausdrucksweise Rubner's (24) eine specifisch dynamische.

Es ist demnach kaum zu zweifeln, dass auch die secundäre Nahrungswirkung beim Menschen zu beweisen ist, ja vielleicht werden schon vorhandene Thatsachen durch diese Erklärung verständlich.

Ich führe im Zusammenhang mit dieser Lehre Rubner's das an, was in der Regel für den Luxusenergieverbrauch herangezogen wird

(s. die Ausführungen Magnus-Lewy's in Noorden's Handbuch). Ich verweise vor Allem auf die Versuche von R. O. Neumann (25).

Diese höchst exact durchgeführten Selbstversuche, während deren sich der Autor, bei so gut wie völlig unverändertem Körpergewicht, 10, 4 und 8 Monate im Gleichgewicht hielt mit rund 2200, 2400 und 1770 Calorien in 24 Stunden und ganz gleicher täglicher Beschäftigung, sind nicht zu ignoriren. Unterschiede in der Arbeitsleistung, die ständig den Umsatz von 1770 auf 2400 Calorien gesteigert hätten, müssten auch einem weniger gewissenhaften Beobachter wie Neumann aufgefallen sein, sie bedeuten eine ansehnliche Mehrleistung. Gegen diese Versuche vermag eigentlich Magnus-Lewy nichts Wesentliches vorzubringen, als dass sie nur Berechnungen aus der genossenen Nahrung sind. Rubner weist darauf hin, wie ernsthafte Bedeutung gerade solche in langen Reihen exact durchgeführte Bestimmungen der Kost haben.

Es bleibt meines Dafürhaltens keine andere Deutung, als dass das gleiche Individuum in langen Zeitperioden mit verschiedenen Calorienmengen sich ins Gleichgewicht gesetzt hat. Die Unterschiede in der Eiweisszufuhr im Sinne einer specifisch-dynamischen Steigerung erklären das nicht.

Noch auffallender werden diese Verhältnisse beleuchtet durch den Vergleich mit Selbstversuchen Renvall's, der bei vergleichbarer Thätigkeit und gleichem Körpergewicht nur mit der doppelten Calorienmenge sich ins Gleichgewicht zu setzen vermochte. Auch hier handelt es sich um monatelang durchgeführte Versuche. Es befriedigt wenig die Deutung die Magnus-Lewy, dem ich diesen Vergleich entnehme, für die grossen Differenzen giebt, wenn er sie mit der Verschiedenartigkeit der Bewegungen durch das verschiedene Temperament der Autoren erklärt. Zumal R. O. Neumann gewiss in seinen Bewegungen nicht besonders phlegmatisch ist, wie sich jeder überzeugen kann. Bedenkt man, wie verschwindend wenige Stoffwechselversuche durch längere Zeit durchgeführt sind, so verdienen diese wenigen vorliegenden Beobachtungen ernsthafteste Berücksichtigung. Es kann hier nicht der Ort sein, alles Vorliegende heranzuziehen. Ich möchte nur im Gegensatz zu diesen Versuchen an normalen Individuen, die ein verschiedenes Calorienbedürfnis, bei verschiedenen Individuen, ja die sogar ein verschiedenes Calorienbedürfnis, auch beim selben Individuum zu verschiedenen Zeiten mir zu beweisen scheinen, kurz erwähnen, was von Herabsetzung des Umsatzes in pathologischen Fällen vorliegt.

Da ist jener hochgradig abgemagerte Patient Magnus-Lewy's, bei dem eine weit stärkere Herabsetzung, als seiner Inanition entspricht, nicht bezweifelt werden kann. Da ist in der Typhusreconvalescenz von Svenson ähnliches demonstrirt. Friedrich Müller constatirt bei einem durch eine Oesophagusstrictur hochgradig Abgemagerten aus der Kostbestimmung, dass das Calorienbedürfnis herabgesetzt ist, er sieht sich veranlasst zu dem Schluss, „dass bei länger dauernder Unterernährung allmählich eine Anpassung zu Stande kommt, sodass sich der Körper mit einer geringeren Nahrungszufuhr leidlich auf seinem Stande erhalten kann“. Aehnliches ist noch von manchen Autoren gefunden (Nebeltau,



v. Noorden). Mag man gegen andere Fälle dies oder jenes einzuwenden haben, es existiren noch genug, die eher für als gegen die angezogenen Beziehungen sprechen. Bei einem gesunden Arbeiter von Boys liegen z. B. Zahlen vor, die nicht ohne weiteres von der Hand zu weisen sind. An den Umsatz im Winterschlaf, wie an die oben citirten Fälle von Myxödem sei nur nebenher erinnert.

Einen sicheren Beweis des allmählichen Heruntergehens des Calorienumsatzes bei chronischer Unterernährung erbringt eine Publication von Falta, Grote und Staehelin an einem Hunde im Jaquet'schen Respirationsapparate. Es sinkt die Calorienproduction pro Quadratmeter Oberfläche von 918 auf 845, pro kg und Stunde von 1,59 auf 1,51 (Durchschnittszahlen). Endlich hat Benedict mit der idealen Apparatur Atwater's eine Herabsetzung der Calorienproduction auch bei acutem Hunger bewiesen, die stärker ist, als sie der Abnahme der Körpermasse entspricht. War dieses auch bisher für den acuten Hunger in den Versuchen Rubner's nicht so eclatant zu erweisen, so schreibt Rubner dennoch, „als Gesammtergebnis lässt sich feststellen, dass bei durch acuten wie protrahirten Hunger hervorgerufenen Aenderungen der Körpermasse die Intensität der Wärmebildung wie diese Masse selbst abnimmt, wobei wir aber betonen, dass namentlich, was die extremsten Fälle anbelangt, sowohl eine Beschleunigung als auch eine geringe Verzögerung des Abfallens beobachtet werden kann, ein Umstand, welcher auf die zahlreichen Einflüsse zurückgeführt werden muss, die wir speciell ausgeführt und kurzweg unter den Begriff der Individualitat zusammengefasst haben". Ich hebe den Hinweis auf die Individualität hervor, wenn ihre Definition sich auch nicht ganz decken mag mit dem, was etwa die Aerzte darunter verstehen.

Bedenken wir, dass negative Resultate für das hier aufgeworfene Problem nur in zweiter Reihe Bedeutung haben, so kann man sich m. E. garnicht dem Schluss entziehen, dass sowohl bei schweren pathologischen Processen von Inanition (Reconvalescenz) als auch bei Normalen eine Einschränkung des gewöhnlichen Calorienumsatzes vorkommt und so sehr man weitere Belege wünschen mag, es ist bereits an der Thatsache festzuhalten, dass nicht immer der Umsatz bedingt ist von Grösse, Gewicht oder Oberfläche oder Ernährungszustand eines Individuums, dass zwei Individuen gleicher Grösse unter den gleichen Bedingungen auch einmal verschiedenen Umsatz haben können. Mag ein stärkeres Heruntergehen unter das Normalniveau auch eine Seltenheit sein, ein Zustand, der in das Gebiet der Pathologie greift, auf Grund des vorliegenden Thatsachenmaterials scheint mir folgendes nicht mehr zu leugnen:

Bei chronischer Ueberernährung kann sich der Organismus chronisch auf ein höheres Niveau als das des Fütterungsminimums in seinem Calorienumsatz einstellen, so lange die Ueberernährung andauert. Bei chronischer Unterernährung kann er auf ein niedriges Niveau allmählich sinken. Also ist auch trotz erwiesenem, völligem Nahrungsgleichgewicht beim selben Individium ein verschiedener Calorienumsatz möglich. Mit anderen Worten, das Calorienbedürfniss eines Individuums ist auch bei unveränderten

klimatischen Bedingungen keine Constante. Das Niveau kann unter gewissen Ernährungsbedingungen nach oben und unten verschoben werden, so unter dem Einfluss chronisch überreicher Ernährung, oder chronischer Unterernährung. Dass es ausserdem noch andere „innere“ Einflüsse giebt, ist zum Mindesten für die Pathologie sicher (Myxoedem).

Es ist zu fordern, dass diese Bedingungen für den Menschen weiter geprüft werden; sie sind geeignet, unsere Anschauungen vom Bedarf wesentlich umzugestalten. Lediglich die geringe Anzahl von wochenlang durchgeführten Versuchen in dieser Richtung erklärt unser Nichtwissen, nicht etwa das Vorhandensein von Resultaten wochenlanger Versuchsdauer, die das Gegentheil bewiesen.

Für unsere Frage nach der constitutionellen Fettsucht ergiebt sich eine Hypothese, welche das Problem allgemeiner fasst und in Beziehung setzt zu constitutionellen Varianten des Stoffwechsels überhaupt.

Ist für alle sonst vergleichbaren Individuen die Fähigkeit, das Niveau des Calorienumsatzes unter den besprochenen Bedingungen zu erhöhen oder zu erniedrigen das gleiche, oder giebt es da Variationen?

In diesem Sinne wäre derjenige mehr zur Fettsucht disponirt, der eine geringere Fähigkeit zu „secundärer Steigerung“ hätte, oder derjenige, der eine erhöhte Fähigkeit besitzt, chronischer Unterernährung sich anzupassen.

Damit ist die Frage constitutioneller Fettsucht in die viel allgemeinere aufgelöst, ob in der Anpassung an mehr oder weniger Calorienzufuhr im erörterten Sinne ein individueller Factor steckt oder ob er nur abhängt von äusseren Bedingungen. Oder noch allgemeiner gefragt, ob das Calorienbedürfniss nur bedingt ist von den bekannten äusseren Factoren, der Nahrungsaufnahme, der Muskelleistung, des Klimas und Aehnlichem.

Giebt es ein Schwanken aus inneren Ursachen, auch nur in dem Sinne, wie Rubner (24) die Individualität andeutet, so ist für den Menschen bewiesen, dass es solche giebt, die constitutionell zur Fettsucht mehr disponirt sind, wie andere, d. h. es giebt eine constitutionelle Fettsucht.

Das vorliegende Material ist in diesem Sinne verwerthbar.

Allgemeines über die Methodik.

In Bezug auf alles Nähere der Methodik verweise ich auf die Versuche von Dr. Steyrer, die im vierten Band dieser Zeitschrift Seite 725 und folgende veröffentlicht worden sind. Meine ersten Versuche sind zu gleicher Zeit wie die seinen ausgeführt und alles Nähere über die Grenzen der Temperaturschwankungen und des Feuchtigkeitgehaltes der Luft, über die Genauigkeit des Apparates, die Art der Wasserbestimmung u. s. w. kann dort nachgesehen werden. Ich erwähne nur in Kürze, dass der Apparat nach dem Principe der Voit-Pettenkofer'schen Respirationskammer gebaut ist in der Modification, wie ihn Geheimrath Rubner benutzt. Die CO_2-Bestimmungen werden im Theilstrome durch Zurücktitriren einer vorgelegten Menge von Barytlauge mittels Oxalsäure bestimmt. Zum grossen Theil habe



ich leider die Wasserbestimmungen nicht verwerthen können, da sie nur annähernde und nicht exacte Werthe gaben, denn die Uringläser, bisweilen auch die Getränke waren nicht in verschlossenen Behältern im Apparate, die Wäsche und das Bett sind nicht vor und nach jedem Versuch genau gewogen, namentlich fehlte uns eine genaue Waage um einen Unterschied im Gewicht des Bettes selbst um Decigramme nachzuweisen. Die Kranken befanden sich ruhig im Apparate, bei den 24 Stunden-Versuchen lagen sie meist nur des Nachts und einige Stunden am Tage im Bett, sonst sassen sie, standen auch kürzere Zeit im Apparate, immerhin sind die Bewegungsmöglichkeiten bei der Enge der Kammer durchaus beschränkte. Während der Hungerversuche von 4 und 8 Stunden waren die Patienten ständig im Bett, schliefen aber nicht, als einzige Beschäftigung stand ihnen Lectüre zur Verfügung. Während der 24 Stunden-Versuche durften die Patienten ein bis zweimal etwa für eine knappe halbe Stunde den Apparat verlassen zur Aufnahme der Mahlzeiten. Andere Mahlzeiten, die in der Zwischenzeit genommen wurden, waren schon vorher in den Apparat hineingestellt. Nach Möglichkeit wurde auch in dieser Pause der Koth gesammelt. Nach Verschluss der Thür des Apparates wurde die grosse Gasuhr meist für eine Zeit bis zum Ausgleich der Luft im Apparate allein in Gang gesetzt, und erst dann der unterbrochene Versuch wieder fortgesetzt, sodass für 24 Stunden meist nur $1\frac{1}{2}$ Stunden zu interpoliren waren. Eine rechnerische Ueberlegung zeigt, dass diese Vorsicht übrigens nicht nöthig ist.

Ausscheidungen (Harn und Koth).

In Bezug auf die Ausscheidungen ist zu erwähnen, dass Stickstoffbestimmungen ebenso wie in der Nahrung nach Kjeldahl, Kohlenstoffbestimmungen mit der Liebig'schen Methode der Elementaranalyse im Kopfer'schen Verbrennungsofen selbstverständlich stets als Doppelanalysen vorgenommen wurden. Die calorischen Bestimmungen in Harn und Koth sind, wie bei den einzelnen Versuchen nachzusehen ist, nicht stets ausgeführt. Ich zeige dort ausführlicher an einem Beispiel, wie die Berechnungen mit den Rubner'schen Standardzahlen in den Fällen, wo ich mich ihrer bediente, glänzend übereinstimmende Werthe mit der directen Bestimmungsmethode geben. Wo es sich um trockene Pulver handelte, wie in der fettfreien Nahrung und im Koth, wurden Pastillen gepresst, deren Gewicht bestimmt, und die Verbrennung der Pastille in der Berthelot'schen Bombe durchgeführt. Bei der calorischen Bestimmung flüssiger Substanzen habe ich mich zunächst an die Modification gehalten, die von Steyrer (21) in der obenerwähnten Arbeit wiedergegeben ist. Es ist dafür erforderlich, wenigstens bei einer calorienarmen Flüssigkeit wie dem Harn, dass mehrmals auf die Celluloseblöcke aufgetropft wird und jedesmal wieder bei 100° im luftverdünnten Raum durch den ein schwacher Luftstrom streicht, die Trocknung vorgenommen wird. Die Methodik ist wohl einwandsfrei, da sie aber häufige Ueberwachung und möglichst schnelles Arbeiten erfordert, wenn Verluste durch Zersetzung des Harns nicht eintreten sollen, habe ich mich später der

Methode bedient, die von Zuntz und seiner Schule ganz allgemein angewandt wird und genügend übereinstimmende Werthe ergiebt. Die gut bei 100° zur Gewichtskonstanz getrockneten, gewogenen Celluloseblöcke werden in kleine Porzellanschälchen gestellt, und 5 ccm Flüssigkeit auf die Blöcke aufgetropft, in einem Male; was an Flüssigkeit nicht gleich aufgesogen wird, sammelt sich zunächst in den Schälchen; sie kommen mit den Blöcken in einen Exsiccator mit frischer Schwefelsäure, der gut evacuirt wird, sodass auch bei Zimmertemperatur die wesentliche Eintrocknung nach 12—18 Stunden stattgefunden hat. Es ist im Laboratorium von Zuntz gezeigt, dass wesentliche Verluste dabei nicht entstehen, da bei Zimmertemperatur die Zersetzung eines sauren Urins auch in 24 Stunden nicht ernstlich in Betracht kommt. Man muss nur auf eines achten, dass man vor der Verbrennung mit dem an einer Pincette gehaltenen trockenen Block das Porzellanschälchen gut auswischt, bis die Porzellanfläche sauber, weiss, glatt und spiegelnd aussieht. Gelingt das einmal nicht ideal, so bringt man ein Paar Tropfen Wasser in die Schale, fasst den Celluloseblock wieder mit einer Pincette und wischt das Schälchen noch einmal aus. Die Methode erwies sich mir als quantitativ.

Rubner macht den Einwand, dass der Verbrennungswerth der Cellulose an sich so viel grösser ist, als derjenige von 5 ccm Harn, so dass kleine unvermeidliche Fehler der Methode sich stark summiren, da sie nur auf die Calorienberechnung des Harnes entfallen. Man kann sich aber wiederum mit Rubner damit beruhigen, dass die Calorienmenge des Harns namentlich für die von mir angestellten Hungerversuche in der Berechnung des Gesammtcalorienumsatzes eine höchst unbedeutende Rolle spielen.

Für die Versuche bei Ernährung der Patienten ist grossentheils sowieso die indirecte Berechnung der Calorienzufuhr, die ja die Abzüge für Harn und Koth gleich einbegreift, von mir gewählt worden. In weiteren Versuchen wäre allerdings die Calorienbestimmung im Trockenrückstand des Harns ohne Verwendung von Blöcken weit vorzuziehen. Für die Bestimmung des Aetherextractes der Nahrung ist die Methode mittels der Blöcke durchaus gerechtfertigt, handelt es sich doch im Gegensatz zum Urin um eine sehr calorienreiche Lösung.

Für die Kohlenstoffbestimmung des Harns sei noch bemerkt, dass 5 ccm Harn direct in Schiffchen gebracht wurden, der Harn war wiederum im Exsiccator über Schwefelsäure bei gutem Vacuum ebenfalls in 12 bis 18 Stunden fast völlig eingetrocknet. Hat man für die Kohlenstoffbestimmungen mit dieser Methode kein Bedenken, und auch Steyrer hat dieses nicht gehabt, so lässt sich auch gegen die Art der Harneintrocknung nach Zuntz, die ich oben beschrieben habe, nichts einwenden.

Nahrung.

Die Bestimmungen in der Nahrung wurden ganz in der Weise vorgenommen, wie Steyer (21) sie methodisch ausgearbeitet hat; dass man auf diese Weise absolut zuverlässige Analysenzahlen erhält, beweist am



besten die Tabelle der Nahrungsanalysen, z. B. der Versuche am Patienten M. Da die Art der Bestimmung mir exacter erscheint, wie die Bestimmung aller einzelnen Bestandtheile einer Kost und da sie ausserdem oft nur den zehnfachen Theil an Arbeit bedeutet gegenüber der Methodik, die sonst in der Stoffwechselforschung auch heute noch die verbreiteteste ist, will auch ich noch einmal auf die Art und Weise eingehen, wie ich die Nahrung verarbeitet habe. Die Tabellen sind zudem ein weiterer eclatanter Beleg, wie wenig man anfangen kann mit einer Berechnung der Nahrung etwa nach feststehenden Tabellen, habe ich doch bei drei Nahrungsgemischen zu verschiedenen Zeiten genau dieselbe Menge Rohproducte abgewogen und wie ohne Weiteres aus der Tabelle zu ersehen ist, recht wesentliche Schwankungen im Gehalt der einzelnen Bestandtheile gefunden. Ich verweise nur auf die Schwankungen an Stickstoff zwischen 22 und 24 g.

Genau die Hälfte aller Nahrungsmittel, die die Versuchspersonen bekommen, wird frisch in grob zerkleinertem Zustande abgewogen z. B. Brot, Fleisch, Käse u. s. w. Ich habe die Nahrungsmittel für den Kranken M. stets roh gewogen; der Kranke war daran gewöhnt, keine Spur von der gereichten Nahrung übrig zu lassen. Wenn das Fleisch z. B. als Beefsteak zubereitet war, so wurde vom Kranken mit Brot die Bratpfanne gründlich ausgewischt, so dass Bratensauce und Butter kaum verloren gingen. Es braucht kaum erwähnt zu werden, dass die Nahrung stets unter Controle einer Schwester von den Patienten zu sich genommen wurde, ja, dass sie auch sonst, so gut es anging, controlirt wurden. Gesetzt auch, dass an versuchsfreien Tagen dies in idealer Weise nicht möglich war, denn der Kranke war nicht in einem Zimmer internirt, da er, wegen seiner Fettleibigkeit nicht mit Unrecht, reichlich Bewegung verlangte, so ist doch an den Versuchstagen in den kurzen Zeiten, die er ausserhalb des Apparates zubrachte, die aufmerksamste Controle auf ihn verwendet worden, in diesem Sinn auch der eine und andere Versuch, den ich ausgeführt habe, vollständig weggelassen worden, wenn mir die Controle nicht genügend erschien. Ich fahre in der Methodik der Nahrungsbestimmung fort. Die einzelnen Schalen mit den abgewogenen halben Portionen von Fleisch, Brot, Käse u. s. w. wurden bei 100° etwa 24 Stunden getrocknet, diejenigen Nahrungsbestandtheile von ihnen, die Fett enthalten, werden im Soxhletapparate drei Tage lang je 8—10 Stunden extrahirt. Der nunmehr fettfreie Inhalt der Papierhülsen lässt sich leicht in einer Kaffeemühle zu einem ganz feinen Pulver zermahlen. Die Verluste betragen, wie ich mich gelegentlich überzeugt habe durch Wägung vor und nach dem Mahlen, nicht 1 pCt. Man hat nun für die Durchführung der Analysen zwei Portionen, ein trockenes, fettfreies Pulver, das vor der Analysenbestimmung noch bis zur Gewichtsconstanz getrocknet ist und einen Aetherextract, der auf eine bestimmte Menge gebracht ist und auf dessen gleichmässige Temperatur (bei der Analysenentnahme mittels Pipette) besonders zu achten ist (wegen der starken Volumenveränderung des Aethers, auch bei geringen Temperaturunterschieden). An Analysen ist dann lediglich auszuführen



im fettfreien Pulver
die Stickstoffbestimmung,
die Kohlenstoffbestimmung,
die Calorienbestimmung,
die Menge der Kohlehydrate und der Asche;

im Aetherextract[1])
die Kohlenstoffbestimmung,
die Calorienbestimmung,
die Fettmenge = Aetherextractmenge.

Wenn ich statt dieser vereinfachten Methode die Bestimmungen in den Einzelbestandtheilen der Nahrung hätte durchführen müssen, so hätte ich für meine Nahrungsmischung etwa je 6 Doppelbestimmungen für Kohlenstoff, Stickstoff und Calorien, ausserdem eine ganze Reihe von Kohlehydrat-, Fett- und Aschenbestimmungen durchführen müssen, ja, die Kohlenstoffmenge des Fettes und der calorische Werth des Fettes wäre nur indirect durch Rechnung bestimmt. Dabei handelt es sich bei der von mir verabreichten Kost noch um eine sehr einfach zusammengesetzte. Es erübrigt nur noch zu erwähnen, dass die Methode selbstverständlich ganz eben so gut bei Berücksichtigung der zubereiteten Speisen durchführbar ist, wie ich es für die Patientinnen L. und W. später auch durchgeführt habe, dass man also eine besondere Einfachheit in der Kost durchaus nicht mehr in künftigen Stoffwechseluntersuchungen aus analytischen Gründen zu bevorzugen haben wird.

Ich möchte noch darauf hinweisen, dass bei der gewählten Kost eine relativ so grosse Verschiedenartigkeit in der Zubereitung der Nahrung möglich war, dass ein Patient (M.) fast 2 Monate lang mit nur geringen Unterbrechungen stets dieselbe Nahrung zu sich nahm. Er nahm das Ochsenfleisch theils als Rindfleisch allein gekocht, theils als dicke mit Reis gekochte Suppe, dann als Beefsteak, Schmorbraten, rohes Schabefleisch, theils warm, theils kalt zu sich, ähnlich den mit Wasser gekochten Reis mit Butter, mit Käse oder mit Zucker, oder auch als Suppe zusammen mit dem Fleisch.

Versuche am Myxödem.

(Dass ich an einem Patienten der Kinderklinik der Königl. Charité meine Untersuchungen anstellen durfte, dafür sage ich Herrn Geheimrath Heubner meinen ganz besonderen Dank. Eine ganze Reihe von Bestimmungen in der Nahrung, wie im Harn und Koth sind von Frl. Dr. Wedell, damals Volontärassistentin an der Kinderklinik ausgeführt worden, die Krankengeschichte ist ein Auszug der Aufzeichnungen der Klinik.)

H. G., 1 Jahr 3 Mon. Das Kind war schon einmal im Alter von 6 Monaten in der Charité; es wog bei der Geburt $7\frac{1}{2}$ Pfund, hat 7 Wochen lang die Brust bekommen, dann künstliche Ernährung. Schon seit der Entwöhnung leidet es häufig an Schluckbeschwerden; es wird beim Trinken ganz steif und blau, verdreht die Augen und bekommt keine Luft. Fast bei jeder Nahrungsaufnahme diese Erscheinungen. Bei der ersten Aufnahme im September 1906 wird die Diagnose auf schweres infantiles Myxödem gestellt. Das Fettpolster ist von einer eigenthümlich schlaffen,

1) Der Stickstoff konnte hierin vernachlässigt werden.

teigigen Consistenz; besonders ist dies an den unteren Extremitäten und im Gesicht wahrzunehmen, hier besonders die Gegend der oberen Augenlider, um die Nase herum und an den Ohren. Die Haut der Stirn lässt sich in weichen, teigigen Falten verschieben. Das Gesicht macht einen gedunsenen Eindruck, der Ausdruck ist blöde, der Mund steht fortwährend offen, man sieht die verdickte Zunge etwas hervorstehen, das Geschrei des Kindes ist grunzend, das Kind reagirt mit 6 Monaten in keiner Weise auf äussere Eindrücke. Schilddrüse nicht fühlbar, es muss schon damals wiederholt mit der Sonde ernährt werden, hat am 10. 10. 06 einen Erstickungsanfall, der mit Campher und Uebergiessungsbädern bekämpft wurde; das Kind wird dabei ganz steif und blau. Es haben sich noch am selben Tage in kurzen Intervallen vier solche Anfälle wiederholt. Auf Schilddrüsenzufuhr bessert sich während des ersten Charitéaufenthaltes das Befinden in eclatanter Weise, die myxödematöse Schlaffheit

Datum	Nahrung	Gewicht	Bemerkungen	Datum	Nahrung	Gewicht	Bemerkungen
1907				1907			
19. 6.	—	7400	—	26. 7.	600 V. M.	6445	Resp. Vers. III.
20. 6.	—	—	—				0,1 Thyreoidea
21. 6.	—	7550	—	27. 7.	600 V. M.	—	Resp. Vers.
22. 6.	750 V. M.[1]	—	—				0,1 Thyreoidea
23. 6.	650 V. M.	—	—	28. 7.	600 V. M.	—	Resp. Vers.
24. 6.	650 V. M.	7750	—				0,1 Thyreoidea
25. 6.	600 V. M.	—	Resp. Vers. I.	29. 7.	600 V. M.	6505	Resp. Vers.
26. 6.	600 V. M.	—	do.				0,1 Thyreoidea
27. 6.	600 V. M.	—	do.	30. 7.	600 V. M.	—	0,1 Thyreoidea
28. 6.	600 V. M.	—	do.	31. 7.	600 V. M.	—	0,1 Thyreoidea
29. 6.	750 V. M.	7500	do.	1. 8.	600 V. M.	6450	—
30. 6.	700 V. M.	—	—	2. 8.	600 V. M.	—	—
1. 7.	582 V. M.	7500	—	3. 8.	600 V. M.	6470	—
2. 7.	650 V. M.	—	Resp. Vers.	4. 8.	600 V. M.	—	—
			0.3 Thyreoidea	5. 8.	—	6440	—
3. 7.	—	—	Resp. Vers.	6. 8.	450 V. M.	—	—
			0,3 Thyreoidea	7. 8.	650 V. M.	6450	—
4. 7.	—	7400	Resp. Vers.	8. 8.	600 V. M.	—	—
			0,3 Thyreoidea	9. 8.	700 V. M.	6420	—
5. 7.	650 V. M.	—	—	10. 8.	700 V. M.	—	—
6. 7.	550 V. M.	—	—	11. 8.	700 V. M.	—	—
7. 7.	750 V. M.	—	—	12. 8.	700 V. M.	6500	—
8. 7.	600 V. M.	7150	—	13. 8.	700 V. M.	—	—
9. 7.	660 V. M.	7130	—	14. 8.	700 V. M.	6500	—
10. 7.	650 V. M.	7040	—	15. 8.	650 V. M.	—	—
11. 7.	750 V. M.	—	—	16. 8.	—	6580	—
12. 7.	700 V. M.	6890	—	17. 8.	650 V. M.	—	—
13. 7.	700 V. M.	6855	—	18. 8.	600 V. M.	—	—
14. 7.	700 V. M.	6825	—	19. 8.	600 V. M.	—	—
15. 7.	780 V. M.	6825	—	20. 8.	600 V. M.	—	—
16. 7.	880 V. M.	6825	—	21. 8.	600 V. M.	6950	—
17. 7.	700 V. M.	6850	—	22. 8.	600 V. M.	—	—
18. 7.	600 V. M.	6830	Resp. Vers. II.	23. 8.	600 V. M.	7060	—
19. 7.	600 V. M.	—	do.	24. 8.	600 V. M.	—	—
20. 7.	600 V. M.	—	do.	25. 8.	600 V. M.	—	—
21. 7.	600 V. M.	—	do.	26. 8.	600 V. M.	7100	—
22. 7.	600 V. M.	6580	do.	27. 8.	600 V. M.	—	—
23. 7.	600 V. M.	—	—	28. 8.	600 V. M.	7050	—
24. 7.	600 V. M.	—	—	29. 8.	800 V. M.	—	—
25. 7.	600 V. M.	6575	0,1 Thyreoidea	30. 8.	600 V. M.	6920	—
				31. 8.	450 V. M.	—	—

1) (V. M. = Vollmilch. Für die Versuchstage finden sich die exacteren Mengen der genossenen Milch im Folgenden.)



der Haut ist geschwunden, das Kind vermag ohne Schlundsonde Nahrung zu sich zu nehmen; es fängt an zu lächeln. Das Kind liegt behaglich mit dem Finger im Munde da. Im Ganzen eine unzweifelhafte Besserung der myxödematösen Symptome.

2. Aufnahme am 29. August 1907 mit 1 Jahr und 3 Monaten. Seit der ersten Entlassung ging es dem Kind körperlich gut, es machte aber geistig gar keine Fortschritte. Greift krampfhaft nach einem vorgehaltenen Gegenstand, verfolgt ihn mit den Augen, reagirt aber auf nichts weiter. Das Kind bekam als Nahrung 6—800 ccm Vollmilch und zweimal täglich „Päppchen" von Semmel oder Zwieback. Das Kind kommt jetzt wegen Augenentzündung, Husten und dünner Stühle in die Charité. Ich sehe von diesen Leiden, die während der Behandlung in der Heubner'schen Klinik geheilt wurden, hier vollständig ab. Zu Beginn der Stoffwechselversuche lag von diesen Erkrankungen nichts mehr vor, aus dem Status hebe ich nur noch heraus: „In der Entwickelung stark zurückgebliebenes Kind, das mit idiotischem Gesichtsausdruck im Bette liegt. Die Haut des ganzen Körpers sieht gedunsen aus, bei Betasten fühlt sie sich, besonders an der Stirn, wie eine Speckschwarte an. Derart verdickte Haut giebt auch der Nase, den Lippen und dem Halse ein unförmiges Aussehen. Dieselbe Verdickung hat auch die Zunge zu einem unförmigen dicken Organ verwandelt, das in der Mundhöhle keinen Platz hat, sodass der Mund dauernd offen steht, was zu dem stupiden Ausdruck beiträgt. Intelligenz gering; vorgehaltene Gegenstände werden nicht fixirt".

„Schilddrüse ist nicht zu fühlen, Puls verlangsamt, 80 in der Minute. Das Kind schreit viel, das Geschrei hat einen unnatürlich grunzenden Character, das Kind muss mit der Sonde gefüttert werden. Maasse des Kindes: Länge 65 cm, Kopfumfang $43^1/_2$, Leibumfang 45 cm. Das Kind, welches wegen seiner Verdauungsstörung auf geringe Nahrungsquantitäten und bald auf rohe Vollmilch gesetzt wird, nimmt zunächst von 7450 g auf 7000 g ab. Es wird am 31. 7. mit 6920 g Körpergewicht entlassen. In der Periode der Versuche, also zwischen dem ersten und 29. Juli schwankt das Körpergewicht zwischen 7500 und 6450 und zwar ist diese Körpergewichtsabnahme die rapideste, welche das Kind überhaupt durchmacht, sie setzt ein mit dem Beginn der Schilddrüsenfütterung. Ich gebe zu besserer Uebersicht einen Auszug aus der Tabelle über Gewichte und Ernährung (s. die vorige Seite). Eine Temperatursteigerung im Anschluss an den gleich zu beschreibenden Collaps fällt jedenfalls ausserhalb der angestellten Versuche.

Nach der Verabreichung von Schilddrüsensubstanz auch diesmal entschiedene Besserung der Symptome".

Es handelt sich also um einen klinisch sehr ausgeprägten Fall, um ein schweres, typisches, infantiles Myxödem, bei dem die körperliche und geistige Entwickelung in hohem Maasse gelitten hat, das trotz der myxödematösen Verdickungen mit $^5/_4$ Jahren nur 7 kg wiegt und 65 cm lang ist, also in seiner Grösse Verhältnisse bietet, wie sie etwa für ein 6 Monate altes Kind noch normal sein mögen. Wenn wir bei diesem Kinde den Energieumsatz feststellen, so ist das nach 2 Richtungen interessant, erstens fragt es sich: entspricht der Calorienumsatz dem Alter oder den Grössenverhältnissen des Kindes, bezüglich richtiger der Grösse seiner Oberfläche? Es ist ja bekannt, dass viele Autoren noch immer meinen, dass auch das Alter des Kindes für den Calorienbedarf maassgebend sei, haben doch gerade deshalb Rubner's Vergleiche des Energieumsatzes am ausgewachsenen Zwerg und am ebenso grossen wachsenden Kinde einen ganz besonderen Werth. Uns interessirt, wie ich glaube, in richtigerer Fragestellung das Problem: Entspricht der Calorienumsatz des Kindes dem eines Normalen



von gleicher Oberfläche? oder ist der Calorienumsatz ein geringerer? Vergleichszahlen besitzen wir durch die klassischen Untersuchungen von Rubner und Heubner genug, während langdauernde Stoffwechselversuche beim infantilen Myxödem meines Wissens mit der exacten Methodik Rubner's überhaupt noch nicht durchgeführt sind, wie wir das eingangs bereits erörtert haben.

Es ist mir nicht möglich gewesen, erwachsene Patienten zu längerem wie 24stündigem Aufenthalt in der Kammer zu bewegen, schon dadurch haben die Versuche am kleinen Kinde ihren besonderen Werth. Das Kind liegt angeschnallt auf seinem Ruhebett, damit Harn und Koth restlos aufgefangen werden können. Es ist angeschnallt in einer Weise, dass es Kopf und Arme frei, die Beine nur in geringerem Maasse bewegen kann, ganz in der Weise, wie das wohl bei allen Respirations-Stoffwechselversuchen an Säuglingen durchgeführt worden ist. 5 Mal in 24 Stunden, stets zu denselben Zeiten bekommt das Kind die Flasche. Im ersten Versuch wurde die Milch mit der Schlundsonde beigebracht, weil das Kind in Folge der verdickten Zunge die Flasche nicht nehmen wollte. Zur selben Zeit, wie die Verabreichung der Nahrung, erfolgte die Sammlung von Harn und Koth. Der Harn wird mit einer bekannten Menge Essigsäure, ausserdem mit Thymol versetzt und um Zersetzungen ganz zu hindern, im Gefrierkasten aufbewahrt. Alle Portionen von 4 Tagen vereinigt, der Koth ebenfalls angesäuert, wird gewogen, dann gleich in einer grossen Schale eingedampft, die frisch aufgefangenen Portionen nach Wägung stets den alten eindampfenden zugefügt.

In Bezug auf die Milch ging ich so vor, dass reichlich so viel Milch zu Beginn der Versuchsreihe frisch vorhanden war, als in 4 Tagen gebraucht wurde. Eine sicher ausreichende Quantität wurde zu Beginn des Versuches gemischt und durch einen minimalen Formalinzusatz conservirt, die Milch dann in die sterilen Flaschen, je 160 ccm eingefüllt und kühl aufbewahrt. Von dieser Milch bekam das Kind jedes Mal eine Flasche angeboten. Die in der Sonde, bezüglich den Flaschen, bleibenden Rückstände wurden von 4 Tagen vereinigt, gemessen und von der ursprünglichen Menge in Abzug gebracht. In 2 Proben jeder Mischmilch wurde für je eine viertägige Periode Stickstoff, Kohlenstoff einzeln, Fett und Kohlehydrate nach der Angabe des § 668 in Hoppe-Seyler etc. bestimmt. Die procentischen Werthe wichen zwar nicht unerheblich in den drei verschiedenen Versuchen ab, bei Berücksichtigung des Trockenrückstandes aber würden sich die Differenzen verringern[1]. Dieser wurde nicht bestimmt, vielmehr wurde für alle Bestimmungen von der frischen Milch ausgegangen, die zu analysirenden Mengen sind also mit der Pipette abgemessen.

Das Kind, das seiner Krankheit entsprechend sich indolent verhielt, war in seinen Bewegungen in den drei Versuchsreihen sehr gleichmässig, eine auffallende Muskelruhe bestand keineswegs. Auch die Dauer des

1) Im Uebrigen ist es in der Heubner'schen Klinik bekannt, dass die verwendete „Nieder-Ludwisdorfer Milch" stark in ihrer Zusammensetzung schwanken kann, sie ist fettarm, auch nicht reich an Kohlehydrat.



Schlafens und Wachens wich nicht auffällig ab. In der ersten Versuchsreihe hatte es einmal erbrochen. Die Menge des Erbrochenen konnte durch sofortige Wägung der Kleidung von der Nahrung in Abzug gebracht werden. Eine Versuchsreihe, bei der, vielleicht in Folge von Thyroideawirkung, das Kind collabirte, und im Collaps eine profuse Schweisssekretion ausbrach, sodass Kampfer gegeben werden musste, wurde unterbrochen und ist gar nicht berücksichtigt.

Das Wechseln der Gummibeutel für den Urin und der Unterlage für den Koth, wie die Aufnahme der Nahrung dauerten jedes Mal etwa 20—30 Minuten. Während dieser Zeit waren zwei Wärterinnen im Respirationskasten bei offener Thür mit dem Kinde beschäftigt. Nach Schluss der Thür wurde der Apparat eine halbe Stunde blind in Gang gesetzt, diese Zeit reicht vollkommen zur Entfernung der CO_2 aus der Zimmerluft, bezüglich der von den Wärterinnen gelieferten CO_2, aus. So mussten in 24 Stunden je etwa 4—5 Stunden ausfallen. Es wurden aber die für 19—20 Stunden erhaltenen Werthe durch Interpolation auf 24 Stunden umgerechnet. Da stets etwa dieselben Tagesstunden ausfielen, da ferner sie denselben Tageszeiten in Bezug auf die Nahrungsaufnahme des Kindes entsprachen, d. h. etwa 15 Minuten vor und 40 Minuten nach jeder Nahrungsaufnahme, so bieten die drei Versuchsreihen völlig untereinander vergleichbare Werthe, ja es ist wohl sicher, dass durch diese Interpolation keinesfalls zu niedrige Werthe gefunden werden, handelt es sich doch um die ersten $^3/_4$ Stunden nach Nahrungsaufnahme, in denen eine specifische Steigerung durch die Nahrung am wenigsten in Betracht kommen wird. Will man aber selbst zugeben, dass sie von der vorhergehenden Nahrungsaufnahme vorhanden sein könnte, so ist es doch sicher, dass die Steigerung nach Nahrungsaufnahme nicht nur in der einen Stunde der Versuchsunterbrechung in Betracht kommt; es sind also die relativen Werthe der drei Versuchsreihen ohne jede Frage vollkommen verwerthbar, es nähern sich aber auch durch die Interpolation und die Art, wie die Pausen dem Versuch eingeschaltet wurden, die absoluten Werthe sehr nahe dem wahren Verbrauch. Nur etwa $^1/_6$ der 96stündigen Versuchszeit wird ja interpolirt, und nur wenige Procent Abweichung vom wahren Werth sind bei der Interpolation anzunehmen. Für jede Versuchsreihe liegen die Fehler in gleichem Sinne und sind gleich hoch. Es wird sich zeigen, dass die Resultate weit ausserhalb solcher Irrthümer liegen.

Die lange Versuchszeit, die gleichartige Nahrung, die Milch, in der Fett, Kohlehydrate direct und das Eiweiss aus dem Stickstoff bestimmt wurde, die gleichmässige Ruhe der Versuchsperson lassen diese Versuche besonders brauchbar erscheinen, nicht zum Mindesten aber der Umstand, dass wir beste Vergleichszahlen durch die exacten Untersuchungen von Rubner und Heubner (30) an normalen Säuglingen besitzen.

Der erste Versuch wurde vom 25. 6. bis 29. angestellt. Das Kind, das vorher noch keine Schilddrüse bekommen hatte, sollte erst unbeeinflusst auf seinen Calorienbedarf untersucht werden. Es hatte vorher bei Zufuhr von 600—700 ccm Vollmilch pro Tag im Wesentlichen etwas abgenommen, allerdings bei ungehinderter Bewegung im Bett. Bei der geringeren Be-



wegungsfreiheit im Apparate war die Körpergewichtsabnahme, wie wir sehen werden, gering. Unmittelbar nach Abschluss des ersten Versuches wurde 3 Mal 0,1 g Thyroidea (Borroughs, Welcome und Comp.) verabreicht und schon am zweiten Tage dieser Medication ein neuer Versuch begonnen. Er musste, wie oben erwähnt, abgebrochen werden, weil das Kind collabirte, ganz in der Art, wie die Autoren es bei Vergiftung mit Schilddrüsensubstanz beschrieben haben. Es geht aus der Krankengeschichte jedoch hervor, dass auch ohne Schilddrüsenzufuhr das Kind schon ein halbes Jahr zuvor und auch bei diesem Krankenhausaufenthalte ähnliche Anfälle von Cyanose, Collaps und profusen Schweissen gehabt hat. Die Thyroideazufuhr wurde ausgesetzt, das Kind erholte sich, und ein zweiter Versuch ohne Schilddrüse sollte unternommen werden. Nach den Erfahrungen anderer und auch nach eigenen einschlägigen solchen, ist es mir hinterher zweifelhaft geworden, ob dieser Versuch 2 als ein ohne Schilddrüseneinfluss angestellter anzusehen ist, waren doch nach der Verabreichung nicht drei Wochen verstrichen, wir wissen aber, dass der Einfluss der Schilddrüse oft genug erst durch Wochen und Monate abklingt. Während des letzten, des dritten Versuches, wurde drei Mal 0,03 Thyroidea pro die verabreicht. Mit der Fütterung war ein Tag vor Beginn des Versuches begonnen. Auch hier wieder kann man im Zweifel sein, ob ein Schilddrüseneinfluss vorliegen muss, wenn man sieht, wie häufig die Wirkung auf den Stoffwechsel erst nach Wochen einsetzt. Es kommt für unsere Versuche an dieser Stelle nur auf den Calorienumsatz im Ganzen an, und jedenfalls steht es fest, dass der erste Versuch der Reihe mit Sicherheit ohne Einfluss von Schilddrüse ausgeführt wurde. Auch ein einziger Versuch beweist hier genug, da er das Mittel ist aus 4 Mal 24 Stunden, in denen hintereinander die Untersuchung durchgeführt wurde.

Versuch 1.

Nahrungsverhältnisse: Das Kind erhält pro Tag 600 ccm Milch, also 4 × 600 (— 150, erbrochen) = 2250 ccm Milch.

Darin sind enthalten:	N	10,14 g
	C	113,02 g
Fett		60,1 g
Kohlehydrat		90,0 g

Aus dem Stickstoff wurde das Eiweiss berechnet durch Multiplication mit 6,25, dann wäre Eiweiss: = 63,4 g. Zur Berechnung des calorischen Werthes dieser Nahrung habe ich mich der gewöhnlichen Rubner'schen Standardzahlen bedient und erhalte 1190,6 Calorien für die gesammte Milchmenge. Im Versuch III wurde, wie wir später sehen werden, die Calorienmenge der Milch mit der Berthelot'schen Bombe direct bestimmt, eben so die Calorien für Harn und Koth, es ergaben sich ausgezeichnet übereinstimmende Werthe (s. später). Es zeigte sich auch hier wieder, dass die Calorienberechnung aus den Rubner'schen Standardzahlen vollkommen gerechtfertigt ist, so dass ich auf die directe Calorienbestimmung in Harn, Koth und der Nahrung ohne Weiteres verzichten konnte. Die Calorienberechnung nach Rubner wurde folgendermaassen ausgeführt:



N × 26	=	263,6
Fett × 9,3	=	558
Zucker × 4,1	=	369
Summa		1190,6 Calorien.

Bei dieser Berechnungsart sind die Calorienverluste für Harn und Koth bekanntlich schon mit in Rechnung gebracht[1]).

Die Ausscheidungen betrugen:

Für den Harn:

Harnmenge	1640 ccm
Stickstoff	8,35 g
Kohlenstoff	6,0 g

Für den Koth:

Kothmenge feucht . . .	141,6 g
trocken . . .	30,3 g
also Wassergehalt des Kothes	111,3 g
Kohlenstoff	11,49 g
Stickstoff	0,93 g
In der Respiration . . .	118,8 g C.

Aus diesen Bestimmungen lässt sich die Bilanz für Stickstoff und Kohlenstoff ohne Weiteres aufstellen.

Stickstoffbilanz.

Stickstoff im Harn . . .	8,35 g
im Koth . . .	0,43 g
Summe der Ausscheidungen	9,28 g
Stickstoffeinnahme . . .	10,14 g
Stickstoffbilanz	**+ 0,86 g**

Wir haben also eine positive Stickstoffbilanz und zwar hat das Kind in den vier Tagen 0,86 Stickstoff retinirt, pro die 0,22. Eine recht geringe Menge. Jedenfalls hat die zugeführte Stickstoffmenge für seine Bedürfnisse vollständig genügt, obgleich sie ganz gewiss als sehr niedrig zu bezeichnen ist.

Kohlenstoffbilanz.

Der Kohlenstoff in der Respiration betrug	118,8
im Harn	6,0
im Koth	14,5
Summe der Kohlenstoffausgaben . . .	139,3
Kohlenstoffeinnahmen	113,2
Kohlenstoffbilanz	**— 26,1**

1) Die Standardzahlen für einzelne Milchbestandtheile sind eigentlich: Casein 4,4, Milchzucker 3,9, Butterfett 9,2. Mit diesen [selbst aller N als Casein gerechnet (!)] findet man die Werthe auf Tabelle S. 677 unten in eckigen Klammern, sie weichen nur ganz innerhalb der übrigen unvermeidlichen Fehlergrenzen ab. Ich habe die anderen Standardzahlen als die für meine Beweisführung eher ungünstigeren verwendet, in diesem Sinne auch den Extractiv N als Eiweiss in Berechnung gestellt.



Diese negative Kohlenstoffbilanz mehrt sich noch um jenen Kohlenstoffantheil, den der Körper gebraucht hat zum Aufbau des Eiweisses bei der Stickstoffretention d. h. 0,86 × 3,22. Es wären also 2,77 noch hinzu zu zählen, somit hätten wir die negative Bilanz von 28,9 Kohlenstoff aus zersetztem Körperfett.

Calorien-Berechnung.

Den 28,9 g Kohlenstoff entsprechen 355,8 Calorien aus Körperfett. (Fett C × 12,31.) Von diesen haben wir in Abzug zu bringen die durch den Eiweissansatz ersparten Eiweisscalorien, N × 34 d. h. 29,2 Calorien. Es sind also vom Körper abgegeben 326,6 Calorien. In der Nahrung waren Bruttocalorien, d. h. vom Körper vollständig zu verwendende Calorien 1190,6 (s. oben), dazu 326,6, also der wahre Calorienumsatz **1517,2**, das wäre pro Tag 379 Calorien. Wir sehen also, dass das Kind bei ungenügender Nahrungszufuhr sich doch reichlich in Stickstoffgleichgewicht gehalten hat, dass es dagegen etwa $^1/_5$ des gesammten Calorienbedarfs von seinem Körperbestande decken musste. Im Ganzen sehen wir in diesem ersten Versuche einen ungemein niedrigen Calorienumsatz. Darauf kommen wir noch später zurück.

Versuch 2.

Nahrungsverhältnisse: In 4 Tagen, ebenso wie im ersten Versuch 2250 ccm Milch. In der Milch sind enthalten:

Kohlenstoff	123,7 g
Stickstoff	9,70 g
Eiweiss	60,6 g
(Berechnet aus dem Stickstoff × 6,25)	
Fett	69,8 g
Kohlehydrate.	95,85 g

Mittelst der Standardzahlen berechnet sich hieraus

Eiweisscalorien	252
Fettcalorien	649
Zuckercalorien	393
also zugeführt . .	1294 Cal.

Die Ausscheidungen betrugen:

1. für den Harn:

Menge	1250 ccm
Stickstoff	8,28 g
Kohlenstoff	5,5 g

2. Für den Koth:

feucht	292,0 g
trocken	27,2 g
Wassermenge	265,0 g
Kohlenstoff	12,94 g
Stickstoff	1,36 g

3. Für die Respiration:

Kohlenstoff.	137,9 g



Aus diesen Zahlen ergeben sich folgende Bilanzen:

Stickstoff im Harn . . .	9,82 g
im Koth	1,36 g
Summe der Ausscheidungen	10,18 g
Stickstoffeinnahme . . .	9,70 g
Stickstoffbilanz . .	**— 0,38** g

Wir haben also in diesem Versuche im Gegensatz zum ersten eine negative Bilanz, die sich ohne Weiteres aus der geringeren Stickstoffzufuhr in der Milch erklärt. Der Stickstoffverlust, der weniger als 0,1 pro Tag beträgt, ist so gering, dass der Versuch mit vollem Recht anzusehen ist als angestellt bei gutem Stickstoffgleichgewicht.

Kohlenstoffbilanz:

Kohlenstoff d. Respiration	137,9 g
Kohlenstoff im Harn . .	5,5 g
im Koth	12,9 g
Summe der Ausgaben	156,3 g
Kohlenstoff der Einnahmen	123,7 g
Kohlenstoffbilanz . .	**— 32,6** g

Um aus diesen Zahlen den Kohlenstoff aus zersetztem Körperfett zu berechnen, bedarf es einer kleinen Correctur, nämlich des Abzuges desjenigen Kohlenstoffes, der auf die negative Stickstoffbilanz zu beziehen ist. Es wären also 1,2 in Abzug zu bringen, d. h. 31,4 g Kohlenstoff wären als zersetzt aus Körperfett anzusehen (ich vernachlässige stets die Berücksichtigung des Glykogens (s. o.).

Die calorischen Verhältnisse.

Es sind als Calorien aus Eiweisssubstanzen des Körpers in Rechnung zu setzen 12,9

Aus Körperfett . . .	386,5
Summe	399,4
dazu Calorien der Nahrung	1294,0
Summe	1693,4

Der wahre Calorienumsatz beträgt also **1693** bei Stickstoffgleichgewicht, dabei hat der Körper etwa $^1/_3$ seines Bedarfes durch die Calorien seiner Körpersubstanz gedeckt.

Versuch 3.

Nahrungsverhältnisse: Die aufgenommene Milchmenge beträgt 2297 ccm, darin sind enthalten:

Kohlenstoff	136,1 g
Stickstoff	11,45 g
Daraus berechnet Eiweiss	71,6 g

Weiter sind enthalten:

Fett	59,7 g
Kohlehydrat	121,7 g



Daraus berechnet sich

an Eiweisscalorien . . .	297,7	g
Fettcalorien	555,0	g
Kohlehydratcalorien . .	499,0	g
Summe	1351,7	g Cal.

In diesem Versuche habe ich, wie oben erwähnt, auch die direkte Bestimmung mit der Berthelot'schen Bombe vorgenommen und finde für die Gesamtmenge Milch . . . . . 1476 Cal.

Davon kommen in Abzug

Calorien aus Harn	60,2		
Koth	84,0	144,2	„
		1332,0	Cal.

Ich finde also mit der direkten Berechnung **1332**, mit der Berechnung nach den Rubner'schen Zahlen **1352** Calorien oder gar nur 1344, gewiss ausgezeichnet übereinstimmende Werte. Ich lege der weiteren Berechnung nur aus Gründen der Analogie mit dem Versuche 1 und 2 den berechneten Calorienwerth zu Grunde. Die Ausscheidungen betrugen

1. für den Harn

Menge	920	ccm
Stickstoff	8,23	g
Kohlenstoff	6,4	g

2. für den Koth

Menge feucht	609	g
trocken	42	g
Wasser	567	g

Schon aus den Zahlen geht hervor, dass einige Stühle dieser Periode diarrhoisch waren. Die Ausnutzung ist denn auch eine etwas schlechtere.

Im Koth:

Kohlenstoff	19,34	g
Stickstoff	2,47	g

Stickstoffbilanz.

Die Bilanzen betragen:

Stickstoff im Harn . . .	8,23	g
Im Koth „	2,47	g
Summe der Ausscheidungen	10,70	g
Stickstoffeinnahmen . . .	11,45	g
Stickstoffbilanz . . .	**+ 0,75**	g

Auch hier also besteht ein ziemlich gutes Stickstoffgleichgewicht, eine geringe Stickstoffmenge wird retiniert.

Kohlenstoffbilanz.

In der Respiration . . .	118,9	g
Kohlenstoff im Harn . .	6,4	g
Kohlenstoff im Koth . .	19,3	g
Summe d. Kohlenstoffausg.	144,6	g
Kohlenstoffeinnahmen . .	136,1	g
Kohlenstoffbilanz . .	**— 8,5**	g



Es ist also im letzten Versuch auch ein fast ideales Kohlenstoffgleichgewicht erzielt, nur der Consequenz halber berechne ich auch hier die genaue Kohlenstoffabgabe des Körpers, indem ich 2,4 Kohlenstoff zur negativen Bilanz addire, als jener Kohlenstoff, der der Stickstoffretention entspricht und erhalte 10,9 Kohlenstoff aus zersetztem Körperfett.

Calorische Verhältnisse.

Eiweisscalorien des Körpers sind erspart infolge der positiven Stickstoffbilanz 25,5, Fettcalorien sind zugesetzt 134,2, d. h. es sind 108,7 Calorien aus Körpersubstanz zu addiren zu den Calorien der Nahrung 1351,7
108,7
1460,4

N u. C-Bilanzen des Myxödem.

	I.	II.	III.
N. + N. im Harn	8,35	8,82	8,23
+ N. im Koth	0,93	1,36	2,47
Summe der Ausscheidungen	9,28	10,18	10,70
N.-Einnahme	10,14	9,70	11,45
N.-Bilanz	+ 0,86	— 0,38	+ 0,75
C + C der Respiration	118,8	137,9	118,9
+ C im Harn	6,0	5,5	6,4
+ C im Koth	14,5	12,9	19,3
Summe C. der Ausgaben	139,3	156,3	144,6
C.-Einnahmen	113,2	123,7	136,1
C-Bilanz	— 26,1	— 32,6	— 8,5
Eiweiss-C der Bilanzen . . . . (N-Bilanz × 3,23)	— 2,77	+ 1,2	— 2,4
C. des zersetzten Körperfettes	— 28,9	— 31,4	— 10,9
Fettcal. d. Körp. (C d. Körperfetts × 12,31)	355,8	386,5	134,2
Eiw.-Cal. des Körpers (N. × 34) . . .	— 29,2	+ 12,9	— 25,5
Summe der Cal. aus Körpersubstanz . .	326,6	399,4	108,7

Calorien-Bilanz u. Umsatz.

	I.	II.	III.
+ N. × 26[1])	10,14 × 26 = 263,6	9,70 × 26 = 252	11,45 × 26 = 297,7
+ Fett × 9,3	60,1 × 9,3 = 558	69,8 × 9,3 = 649	59,7 × 9,3 = 555,0
+ Zucker × 4,1	90 × 4,1 = 369	95,9 × 4,1 = 393	121,7 × 4,1 = 499,0
Summe	[1188][1]) + 1190,6	[1288][1]) + 1294	[1344][1]) + 1351,7
+ Cal. der Körpersubst.	+ 326,6	+ 399,4	+ 108,7
Wahrer Cal.-Umsatz . .	**1517,2**	**1693,4**	**1460,4**

1) Siehe die Anmerkung S. 673 unten!



Calorienproduction des Myxödem.

	I.	II.	III.
Wahrer Calorien-Umsatz in 4 Tagen . .	1517 Cal.	1693 Cal.	1460 Cal.
Berechnet direct aus Nahrungs-Calorien — (Harn + Koth) Cal. u. s. w. . . .	—	—	1441 Cal.
In 24 Stunden	379 Cal.	423 Cal.	365 (360) Cal.
Körpergewicht	7,75 kg	6,83 kg	6,45 kg
Oberfläche	0,4817 qm	0,4428 qm	0,426 qm
Calorien pro kg	49,213 Cal.	61,99 Cal.	56,59 Cal.
Calorien pro 1 qm Oberfläche	787 Cal.	956 Cal.	857 (845) Cal.

	Versuch I. 4 Tage (96 Std.) aus 83 Std. ber.	Versuch II. 4 Tage (96 Std.) aus 81 Std. ber.	Versuch III. 4 Tage (96 Std.) aus 79 Std. ber.
Nahrung: Milchmenge . . .	2250	2250	2297
Nahrung: Bruttocalorien . . .	[1188]	[1288]	[1344] direct bestimmt: 1476
Nahrung: Ges.-C.	113,2	123,7	136,1
Nahrung: N.	10,14	9,70	11,45
Nahrung: Eiweiss (berechn. als N × 6,25	[63,4]	[60,6]	[71,6]
Nahrung: Fett	60,1 2,7 pCt.	69,8 3,1 pCt.	59,7 2,6 pCt.
Nahrung: Kohlehydrate . . .	90,0 4 pCt.	95,85 4,26 pCt.	121,7 5,3 pCt.
Respirations-C.	118,8	137,9	118,9
Respirations-Wasser . . .	—	—	750
Harnmenge	1640	1250	920
Harn-Calorien	—	—	60,2
Harn-N.	8,35	8,82	8,23
Harn-C.	6,0	5,5	6,4
Koth feucht	141,6	292	609
Koth trocken	30,3	27,2	42
Koth-Wasser	111,3	265	567
Koth C.	14,49	12,94	19,34
Koth-N.	0,93	1,36	2,47
Körpergewicht	7750 7500	6830 6580	6445 6505
Differenzen des Gewichts .	— 250	— 250	+ 60

oder wenn wir die directe Bestimmung mit der Bombe verwerthen, 1441 Calorien.

Wasserbilanz.

Für den Versuch 3 allein kann ich eine Wasserbilanz aufstellen, in den anderen Versuchen ist aus Versehen die Wägung einiger Schwefelsäurekölbchen unterblieben. Ausgeschieden wurde an Wasser mit der

Respiration . . . . 750 ccm

Mit dem Koth . . . . 567 g

Mit dem Harn . . . . 920 g



(dabei sind die festen Bestandtheile des Harns nicht berücksichtigt!) Es wäre an Wasser ausgeschieden 2237, und die Milchmenge betrug 2297; auch hier ist die Menge der festen Bestandtheile nicht bestimmt. Obwohl es also nicht möglich ist, eine exacte Wasserbilanz aufzustellen, folgt doch, dass annähernd ein Gleichgewichtszustand in Wasserzufuhr und Wasserausscheidung bestand. Es ist der dritte Versuch derjenige, in welchem eine recht grosse Uebereinstimmung der Stickstoff-, Kohlenstoff- und Wasserbilanzen bestand; auch das Körpergewicht beweist diese, ich darf wohl sagen, ideale Einstellung, denn das Kind hat in 4 Tagen nur um 60 g sein Körpergewicht im Sinne einer Zunahme geändert. Zur besseren Uebersicht bringe ich nochmals die wesentlichsten Resultate in Form von Tabellen. Wir sehen aus ihnen am besten das Stickstoffgleichgewicht sämtlicher Versuche; es schwankt die Stickstoffausscheidung zwischen 8,23 und 8,82, obwohl die Zufuhr in der Nahrung grösseren Schwankungen unterliegt, die z. Th. durch die wechselnde Ausnützung der Nahrung ausgeglichen werden. Ebenso ist die Kohlenstoffausscheidung in der Respiration im Versuche 1 und 3 eine vollkommen übereinstimmende. Der beste Beweis, dass der grosse Voit-Pettenkofer'sche Apparat bei unserer Versuchsanordnung zur Bestimmung der gasförmigen Ausscheidung des Kohlenstoffes vollkommen ausgereicht hat, der beste Beweis, wie glänzend überhaupt Vergleiche aufgestellt werden können, wenn die Versuchsdauer ein Vielfaches von 24 Stunden beträgt. Man sieht so recht im Gegensatz zu den Resultaten der Zuntz'schen Methode, wie mehr oder weniger Muskelbewegung, wie etwas kürzerer oder längerer Schlaf, wie andere Factoren, die bei kürzeren Versuchen so auffällige und lehrreiche Differenzen geben, im Laufe des Tages und namentlich im Laufe mehrerer Tage sich vollkommen ausgleichen, so dass durch Wochen auseinander liegende Versuche geradezu frappirend übereinstimmende Analysenzahlen ergeben können. Wir werden das im Verlauf dieser Arbeit noch wiederholentlich constatiren können. Ich verweise zum Schluss der Berechnung dieser Versuche ganz besonders auf die Tabelle S. 678 oben, aus der die Calorienberechnung pro Kilogramm Körpergewicht und pro Quadratmeter Oberfläche zu ersehen ist.

Resultate und Discussion der Versuche an Myxödem.

Die erhaltenen Resultate interessiren uns im Zusammenhange dieser Schrift ganz vorwiegend von der Fragestellung aus: Zeigt sich eine Herabsetzung des Stoffumsatzes?

Betrachten wir vorwiegend in diesem Sinne den Versuch III.

Innerhalb 4 Tagen eine N-Rentention von 0,75 g, eine Einschmelzung aus Körpersubstanz von 8,5 g C.

Für 4 × 24 Stunden ist zu sagen, dass also ein recht gutes Stoffgleichgewicht besteht. Es äussert sich ebenso in der Wasserbilanz, wenn diese auch nicht vollständig aufgestellt werden konnte, so dass ich das entstehende Oxydationswasser garnicht erst berücksichtigt habe. Es findet die gute Bilanz der Einnahmen und Ausgaben ihre Be-



stätigung in der Wägung des Kindes, das 60 g in 4 Tagen zugenommen hat, d. h. sich annähernd vollständig im Gleichgewichte hielt.

Das ist mit rund 600 ccm Vollmilch pro die bei 6,5 kg Gewicht möglich gewesen, also mit einer Nahrung, die bei directer calorimetrischer Bestimmung in 4 Tagen 1480 Calorien zuführte.

Für den Körper kamen nach Abzug von Harn und Koth 1332 Cal, in Betracht, oder mit den Standardzahlen berechnet 1352.

Ich habe schon betont, dass hier ein neuer Beleg dafür gegeben ist. wie ausgezeichnete Werthe die Rechnung mit den Rubner'schen Standardzahlen ergiebt.

Unsere Berechnung zeigte oben, dass wir für dieses Kind, das sich im Versuch III völlig im Gleichgewicht befindet, anzunehmen haben in 4 Tagen einen Calorienumsatz von 1460, d. h. pro Tag 365 Calorien.

Berechnet man mit Heubner (31) den Bedarf auf 70 Calorien pro Kilo, so wären 6,5 $\times$ 70 Calorien erforderlich, wenn man von dem für das Wachsthum nöthigen Ueberschuss ganz absieht, d. h. 455 Calorien oder anders ausgedrückt statt 70 Calorien finde ich nur 56,6 Calorien pro Kilo und Tag.

Ich begründe später ausführlich, dass die Beziehungen zur Körperoberfläche weit mehr mir für unsere Frage von Wichtigkeit scheint. Nun auf die Oberfläche bezogen sind es 850 Calorien für 1 qm.

Auf diese Ergebnisse ist umsomehr Gewicht zu legen, als es sich nicht um einen Tagesversuch, sondern um das Mittel aus 4 aufeinanderfolgenden Tagen handelt.

Gut vergleichbar mit diesem ist der Versuch I. Die CO_2-Ausscheidung in der viertägigen Reihe ist sogar ganz genau dieselbe. Der beste Beweis, wie gleichmässig und vergleichbar die Abläufe des Energieumsatzes bei viertägigen Versuchsperioden werden.

Der Calorienumsatz berechnet sich freilich dennoch etwas anders.

Erstens: das Kind wiegt über 1 kg mehr im Versuch I, sodass die Beziehungen auf kg und Oberfläche eine andere wird.

Zweitens: Die zugeführte Nahrungsmenge war geringer statt 1352 Reincalorien erhält das Kind nur 1191. Es ist klar, dass dementsprechend die Bilanzen andere werden müssen. Es muss das Kind bei gleichem Bedarf und weniger Nahrung von seiner Körpersubstanz mehr zusetzen; dementsprechend liegt in diesem Versuche kein Stoffgleichgewicht vor, es besteht eine negative C-Bilanz von rund 30 g. D. h. 356 Calorien werden in 4 Tagen aus Körperfett zur ungenügenden Nahrungsmenge hinzugeliefert.

Trotzdem, und das ist recht interessant, wird die N-Bilanz nicht negativ, ein neuer Beweis für das, worauf Rubner und Heubner (30) hingewiesen haben, dass der kindliche Organismus mit Zähigkeit seine N-Substanz festhält und selbst aus ungenügender Nahrung sein Stickstoffbedürfniss zu decken vermag.

In meinen Versuchen liegt eine N-Retention nicht vor, es besteht in allen dreien ein ziemlich vollkommenes N-Gleichgewicht trotz verschieden grosser Unterernährung.



Wir streifen hier nur jenes Moment, dass das Stickstoffbedürfnis beim Myxödem besonders niedrig sein soll.

Auch im Versuch I richtet sich der Organismus so ein, dass bei ungenügender Nahrung soviel vom Körper eingeschmolzen wird, dass etwa der gleiche Calorienumsatz resultirt, wie im Versuche III bei annähernd ausreichender Kost.

Statt 1460 erhalte ich 1517 Calorien, also recht nahe aneinanderliegende Werthe, nämlich für 24 Stunden 379 und 365 Calorien.

Berechnet man die Zahlen wieder auf kg und Oberfläche, so sind diese Werthe noch niedriger wie in Versuch III; ich erhalte pro kg 49 Calorien. (Normal sind 70 Calorien) und pro qm Oberfläche 787 Calorien.

Die Differenz bei dieser Berechnung zwischen Versuch I und III, würde noch geringer werden, wenn für den Versuch III dieselbe Oberfläche eingesetzt wird, wie für Versuch I. Da eine rapide Abmagerung stattgefunden hat, ist das berechtigt, denn die partielle Inanition führt zu einem Ernährungszustand, auf den die Oberflächenberechnung nicht mehr vollständig anwendbar ist.

Ich bin also aus zwei je viertägigen Versuchsperioden berechtigt, das Calorienbedürfnis des myxödematösen Kindes anzugeben mit 790 Calorien pro qm Oberfläche.

Ich habe endlich noch einen Grund, den Versuch I in den Vordergrund zu stellen, weil er sicherlich frei ist von einem Einfluss der Schildrüsenfütterung.

Für den höheren Calorienumsatz des Versuches II möchte ich besonders darauf hinweisen, dass hier ein steigernder Einfluss der Schilddrüsensubstanz nach dem Gesagten durchaus möglich ist, wenn die Behandlung auch eine kurze war und bei Beginn des Versuches schon eine Zeit lang ausgesetzt war. Es würde diese Annahme dazu gut stimmen, dass trotz einer etwas calorienreicheren Nahrung, wie im Versuch I die negative Kohlenstoffbilanz etwas grösser ist. Wie dem auch sei, gross ist die Steigerung in der Calorienproduction nicht, es ist auch möglich, dass lebhaftere Bewegungen, die ich allerdings nicht beobachtet habe, oder periodische Schwankungen im Zustande des Myxödems mitgespielt haben. Auch im Versuch II liegen die Werte für den Umsatz tief, wenn auch nicht tief genug, um für unser Problem beweisend zu sein.

Der Beweis hingegen wird durch die beiden Versuchsreihen I und III, wie ich meine, sicher geführt, um so mehr, als wir schöne Vergleichswerthe durch Rubner und Heubner (30) besitzen.

Sie untersuchten u. A. einen künstlich ernährten Säugling von 7 kg Gewicht, also von gleichem Gewichte wie unser Patient. Das Kind war $7\frac{1}{2}$ Monate alt, sein Umsatz betrug in 24 Stunden 593 Calorien, während ich 365 und 379 Calorien, als höchsten Werth 423 Calorien finde.

Ich lasse an Säuglingen und Kindern mit vergleichbarer Methodik gewonnene Werthe folgen:



Für 1 qm Oberfläche wurde gefunden (nach Rubner):

Atrophisches Kind	1090	Cal.
„ „ (Kindermehl)	1036	„
Brustkind	1006	„
8 kg schweres Kind (Kuhmilch)	1143	„
	1290	„
	1279	„
	1300	„
Meine Werthe am infantilen Myxödem . .	**787**	„
„ „ „ „ „ . .	857	„
„ „ „ „ „ . .	956	„

Dabei ist, wie ausgeführt, der letzte Werth auszuschalten und die Berechnungsart des niedrigsten Werthes die zuverlässigste.

Damit ist zum ersten Male mit genauer Stoffwechselbilanz und Berücksichtigung der respiratorischen Ausscheidung gezeigt, dass der Stoffumsatz beim Myxödem in der That deutlich herabgesetzt ist, dass das Myxödem im Stande ist, sich mit einer Nahrungsmenge in's Gleichgewicht zu setzen, die für ein normales Kind desselben Gewichtes ganz ungenügend wäre.

Die Herabsetzung des Stoff- und Energieumsatzes ist damit principiell bewiesen.

Schon die Versuche mit der Methode von Zuntz und andere Stoffwechselversuche hatten ja ergeben, dass schwere Fälle von Myxödem eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches und der Kohlensäureausscheidung zeigen. Damit stimmen meine Resultate völlig überein.

Was also nach den Untersuchungen anderer Autoren, vor Allen denen Magnus-Lewy's in zahlreichen Versuchen mittels des Zuntz-Geppert'schen Respirationsapparates als bewiesen gelten musste, in erster Stelle für das Myxödem, aber auch für andere Zustände in der Pathologie, mag nun auch für denjenigen, der unbedingt Tagesversuche als Beweise verlangt, festgestellt gelten, in diesem Sinne glaube ich zunächst die an die Spitze meiner Auseinandersetzungen gestellte Aufforderung Rubner's beantwortet zu haben, dass der Beweis einer Herabsetzung des Umsatzes in einer Reihe von thatsächlichen Beobachtungen sichergestellt ist. Mag man die Fähigkeit des Organismus, seinen Verbrauch unter den gewöhnlichen Mindestumsatz einzuschränken, wie immer sich zu deuten versuchen und demnach benennen, das Thatsächliche ist, so denke ich, festgestellt.

Versuche an Fettsüchtigen.

A.

Patient „M".

Anamnese und Befund.

Patient M., Brauer, 33 Jahre, allgemeine Fettsucht. In der Verwandtschaft nichts von Fettsucht bekannt. Patient, der schon immer recht stark gewesen ist, kam im Jahre 1902 in die Charité, weil er



plötzlich an Körpergewicht stark zunahm und beim Bücken, Treppensteigen und anderen Anstrengungen Athemnoth verspürte. Seither ist die Zunahme des Körpergewichts allmählich immer noch grösser geworden. Um magerer zu werden, suchte er am 4. December 1905 die Charité auf; er hat 4—6 Liter Bier täglich getrunken, wenig Schnaps. Appetit sehr gut, Stuhlgang regelmässig. Kleiner untersetzter Mann von kräftigem Knochenbau, kräftiger Muskulatur und mächtig entwickeltem Fettpolster. Der Kranke hat einen sehr freundlichen, stets heiteren Gesichtsausdruck, ist von lustigem, sehr friedfertigem Temperament und mit allem zufrieden, so dass er schon aus diesem Grunde für die Versuche hervorragend geeignet ist. Insbesondere verzehrt er jede ihm gebotene Nahrung und isst sie restlos, wie oben beschrieben, auf. Er interessirt sich selbst mit grosser Lebhaftigkeit für die Sammlung des Urins und Kothes, kommt überhaupt in jeder Weise den Anforderungen des Experimentes entgegen. Aus dem Status sei nur besonders hervorgehoben, dass schwerere Erscheinungen von Herzinsufficienz nicht beobachtet wurden. Die Herztöne sind leise, Spitzenstoss ist nicht zu tasten, die absolute Herzdämpfung reicht nach links bis zur Mamillarlinie. Niemals wurde eine Spur von Oedemen constatirt. Die Athemnoth erschien als nicht eigentliche cardiale Athemnoth im Sinn einer Herzinsufficienz, sondern nur im Sinne der grossen Muskelarbeit, die er bei der Grösse seines Gewichtes bei jeder intensiveren Bewegung zu leisten hatte. Leber nicht vergrössert, im Urin niemals Albumen. Die Temperatur bewegt sich immer in normalen Grenzen, Puls zwischen 60 und 75, Athmung um 20. Bauchumfang 1,18 m. Das Körpergewicht ist während des fünfmonatlichen Aufenthaltes von 115 kg auf 98,5 gesunken.

Tabelle I.
Harnmenge und Stickstoff des Patienten M.

Datum	Menge ccm	N g	Bemerkungen	Datum	Menge ccm	N g	Bemerkungen
1906				25. 2.	2600	20,49	
25.—26. 1.	2660	23,16		26. 2. („IV“)	2580	22,25	
27. 1.	2720	20,56					
28. 1.	2500	19,08		10.—11. 3.	2000	20,66	vom 6. 3. an 2 l Wasser u. 3–6 Tablett.
29. 1.	2300	18,13		11.—13. 3.	1740	17,98	
1.—2. 2.	2620	17,24		12. 3. („V“)	2010	21,90	
3. 2.	2630	16,07					
4. 2.	2400	18,1		14. 3.	1965	20,14	
5. 2.	2280	17,8		15. 3.	2020	19,0	
6. 2. („I“)	2480	21,18		16. 3. („VI“)	2010	19,64	
7. 2.	2620	21,57		26.—27. 3.	2540	18,5	
8. 2.	2570	22,52		28. 3.	2460	18,48	
9. 2. („II“)	2550	19,95		29. 3. („VII“)	2610	18,54	
17.—18. 2.	2610	23,68	Vom 17. 2. an täglich Tabletten	30. 3.	2640	19,32	
19. 2.	2620	22,23		31. 3.	2700	20,44	
20. 2.	2360	19,55		1. 4. („VIII“)	2700	20,50	
21. 2.	2600	20,38					
22. 2.	2900	19,7		2. 4.	2500	18,56	
23. 2. („III“)	2540	22,90	bis zum 26. 2. Wasser belieb.	3. 4. („IX“)	2680	17,31	



Allgemeines Verhalten.

Das Nähere über seine Nahrungsverhältnisse vom 1. 2.—8. 4. 06 ist bei der allgemeinen methodischen Besprechung schon auseinandergesetzt. Der Kranke machte sich an den Tagen, die weiter entfernt von den eigentlichen Versuchstagen lagen, viel Körperbewegungen, besonders verrichtete er mit grossem Eifer Muskelarbeit, wie Eimer hinauf- und heruntertragen oder im Hofe Holz spalten. Er nahm dabei bei der stets gleichen Kost erheblich ab, wurde er aber auf dem Zimmer gehalten und verrichtete dabei keine besondere Muskelleistung, so war die Körpergewichtsabnahme z. Th. fehlend, z. Th. eine geringe. Zwei Tage spätestens vor jedem Versuche musste er seine Thätigkeit im Wesentlichen einstellen, er durfte zwar ausser Bett sein, sich aber nur auf der Station oder den Gängen der Klinik bewegen und leichtere Arbeit verrichten. In dieser Zeit ist die Controle über seine Urinausscheidung naturgemäss eine bessere, als während der Arbeiten im Freien, trotzdem glaube ich, dass die oft in ziemlich breiten Grenzen schwankenden Stickstoffzahlen eher beruhen auf einem Schwanken zwischen Körpergewichtsverlust und Körpergleichgewicht, als auf dem Verloren-

Tabelle II.
Nahrungstabelle des Patienten M.

	Kohlehydrat-Zulage	Nahrung I	Nahrung II	Nahrung III	Nahrung IV
Nahrung frisch	600	1190	1190	1190	—
Nahrung wasserfrei	222	667	701	684	—
„ „ (— Fett)		(572)	(603,6)		
Fett	—	94,8	97,4	109,0	—
Eiweiss (berechnet als N × 6,25)	7,4	137,5	157,8	143,2	—
	berechnet aus C.:	direct bestimmt:	direct be-stimmt	direct be-stimmt	
Kohlehydrate (als Dextrose!)	215	400,2	412,1	411,0	—
Asche	—	16,7	18,4	20,4	—
Summe der festen Bestandtheile (berechnet)	—	649,2	685,7	683,6	—
Wasser	378	523	489	506	—
Fett-Cal. (direct bestimmt)	—	912	960	1072	—
Andere Cal. (direct bestimmt)	—	2531	2674	2664	—
Summe der Calorien	888	3443	3634	3736	3726
Fett-C (direct bestimmt)	—	72,0	74,6	82,3	—
Kohlehydr.-C. (ber. als 40 pCt. d. Kohlehydr.)	(86)	160,0	165,0	164,4	—
Eiw.-C (berechnet als N × 3,3)	4,0	73,0	81,0	76,0	—
Berechnete Kohlenstoff-Summe	(90)	305,0	320,6	322,7	—
Gefundener C. (für Eiw. + Kohlehydr.)	—	235,6	247,8	247,2	—
Summe der C. (direct bestimmt)	90,4	307,6	322,4	329,5	328,6
N	1,2	22,0	24,6	23,0	22,7 be-stimmt

gehen von Urinmengen in Folge weniger scharfer Controle. Immerhin sieht man in den den eigentlichen Versuchen benachbarten Tagen eine Stickstoffausscheidung, die dem Versuchstage recht nahe liegt, und die umsomehr den Schluss gerechtfertigt erscheinen lässt, dass die Stickstoffausscheidung unter den wechselnden Bedingungen des Körpergewichts und auch des Factors der Schilddrüsenmedication beeinflusst worden ist. Ich gebe hier (s. Seite 683) die Tabelle über Harnmengen und Stickstoffmengen, soweit sie in der Periode, die meine Versuche umfassen, festgestellt wurden. Nehmen wir an, dass im Allgemeinen 22—24 g Stickstoff täglich gereicht wurden, das geht aus den drei ausführlichen Nahrungsanalysen hervor, so hat sich der Kranke in der ersten Zeit annähernd auf diese Menge eingestellt (im Koth gehen ja 1—2 g verloren). Namentlich sieht man dieses an den Tagen um die eigentlichen Versuchstage, diese sind besonders gekennzeichnet (durch römische Ziffern), während in den späteren Versuchen ganz unzweifelhaft Stickstoff retinirt wird, wenn wir auch über die Gesammtheit des retinirten Stickstoffs keine exacten Angaben machen können, fehlen doch die Bestimmungen an einzelnen Tagen, und zwar gerade an Tagen, an denen der Kranke eine andere Kost nach seiner Wahl zu sich nehmen durfte.

Der Patient wurde vom 25. Januar 1906 bis zum 3. April 1906 auf seinen Nahrungsbedarf und seine Ausscheidungen im Harn untersucht. Er verstand sich dazu, den grösseren Theil der Zeit stets die gleiche Art und Menge der Nahrung in 24 Stunden zu sich zu nehmen, die Anfangs ungefähr nach seinen Wünschen in ihrer Menge bestimmt war. Es kam mir weiter darauf an, in keinem Fall den Patienten einer Unterernährung auszusetzen und ihm reichlich Eiweiss zuzuführen, wollte ich doch ursprünglich vorwiegend den Einfluss der Schilddrüsenzufuhr auf den Stoffwechsel des Fettleibigen feststellen. Es beschäftigte mich, wie später auseinandergesetzt wird, ganz vorwiegend die Frage: Wirkt denn wirklich die Stoffwechselsteigerung durch die Schilddrüsensubstanz ausschliesslich oder auch nur vorwiegend auf den Eiweissstoffwechsel im Sinne eines specifischen Eiweissgiftes, oder wird der Calorienumsatz im Ganzen erhöht, und ist es durch geeignete Diät möglich, die Erhöhung der Stickstoffausfuhr zu beschränken oder zu vermeiden? Wir werden sehen, dass meine Versuche am Kranken „M." eine Antwort auf diese Frage zulassen, aber andererseits für die Frage des Calorienbedarfes bei Fettsucht überhaupt ein wichtiges Resultat und eine Ergänzung dessen bieten, was Rubner (2) am fettsüchtigen Knaben in seiner berühmten Versuchsreihe festgestellt hat.

Die Versuche am Patienten „M."

Der Kranke erhielt vom 4. 2. bis 3. 4., im Wesentlichen nur mit einer Unterbrechung zwischen dem 27. 2. und 10. 3., die erwähnte gleichartige Kost. Sie bestand aus 300 g mageren Ochsenfleisches (es wurde stets dieselbe Fleischart vom gleichen Schlächter bezogen), 500 g Schwarzbrot, 150 Reis, 150 Schweizerkäse, 70 Butter, 20 Zucker. An den eigentlichen Versuchstagen wurde so viel Proviant besorgt, dass in der Regel für 2 nur wenige Tage auseinanderliegende Versuche derselbe



Vorrath ausreichte. Die Zusammensetzung der Nahrung ist mit der Methodik bestimmt, die von **Steyrer** ausführlich angegeben worden ist (s. o.). Die gewonnenen Zahlen, wie sie aus der Tabelle zu ersehen sind, beweisen am besten, wie zuverlässig die Werthe sind, welche mit dieser Methodik erhalten wurden. Die Eiweissmenge ist aus dem Stickstoff durch Multiplication mit 6,25 berechnet, das Fett theils direct, theils aus dem Kohlenstoffgehalt des Aetherextractes, die Kohlehydrate als Dextrose nach Invertirung des fettfreien Nahrungspulvers durch zweistündiges Kochen am Rückflusskühler mit 2 proc. Salzsäure. Ausserdem wurde die Asche im fettfreien Pulver, der Kohlenstoff ebendort und im Aetherextract bestimmt. Alles Nähere geht aus der Tabelle II hervor. Es wurde z. B. für das fettfreie Pulver 572 g gefunden, dazu 94,8 g Fett = 667 g.

Für Eiweiss ist berechnet	137,5 g
Für Kohlehydrate	400,2 g
Für Asche	16,7 g
Für Fett	94,8 g
Das ergiebt	649,2 g

Tabelle III.

Ausscheidungen des Patienten M.

Versuchs-No. und Datum	Nahrungs-No. ev. Zulage u. Tabletten	Gewicht kg	Harn Menge	Harn N	Harn C	Harn C/N	Harn Cal. (berechnet)	Koth Menge trocken	Koth N	Koth C	Koth Cal.	Respiration Wasser	Respiration C	Respiration CO_2
I. 1906 6. 2.	III.	104,0	2480	21,18	14,8	0,7	N 8,55 181,1	Koth I (4 Tage) 35	2,5	14,6	188	—	309	1135
II. 9. 2.	III.	103,5	2550	19,95	11,37	0,57	170,6	Koth I (4 Tage) 35	2,5	14,6	188	—	324	1188
III. 23. 2.	IV. Tabletten	102,5	2540	22,90	13,51	0,59	195,8	Koth II (6 Tage) 33	1,97	15,3	183	—	323	1184
IV. 26. 2.	IV. Tabletten	102,0	2580	22,25	13,35	0,6	190,2	Koth II (6 Tage) 33	1,97	15,3	183	—	323	1184
V. 12. 3.	I. Tabletten	99,0	2010	21,90	11,92	0,59	183,0	Koth III (5 Tage) 27	2,0	16,0	137	—	475	1742
VI. 16. 3.	I. Zulage u. Tabletten	98,0	2010	19,64	11,19	0,57	167,9	Koth V 39	3,0	17,5	195	3597	423	1551
VII. 29. 3.	II. Tabletten	97,0	1610	18,54	12,6	0,72	166,0	Koth IV 37	2,24	16,7	197	2195	367	1346
VIII. 1. 4.	II. Tabletten	97,0	2030	20,50	11,28	0,55	175,3	Koth IV 37	2,24	16,7	197	1852	402	1423
IX. 3. 4.	II. Zulage u. Tabletten	96,0	1680	17,31	11,94	0,69	148,0	Koth V 39	3,0	17,5	195	2350	407	1412



feste Bestandtheile, während die directe Bestimmung 667 g erfordern würde. Drei solche Nahrungsmengen sind ausführlich analysirt, und zwar wurde die Nahrung I am 12. 3. allein, am 16. 3. mit einer Kohlehydratzulage verabreicht. Die Nahrung II am 29. 3., 1. 4. und 3. 4., am letzteren Tage ebenfalls mit einer Kohlehydratzulage. Die Nahrung III ist am 6. 2. und 9. 2. verabfolgt. Für die Nahrungen am 23. 2. und

Tabelle IV.
Koth des Patienten M.

Koth „II“	Koth „III“	Koth „IV“	Koth „V“ (bei Zulage)
8.—13. 3. 1906	14.—18. 3. 1906	20.—23. 3. 1906	—
6 Tage (5 Stühle)	5 Tage	4 Tage	—
198 g trocken	137 g trocken	147 g trocken	—
33 g pro die	27 g pro die	37 g pro die	39 g pro die
N 1,97 pro die	N 2,0 pro die	N 2,24 pro die	N 2,97 pro die
Cal. 183 pro die	Cal. 137 pro die	Cal. 197 pro die	Cal. 195 pro die
C 15,3 pro die	—	C 16,7 pro die	C 17,5 pro die

26. 2. sind Analysen nicht ausgeführt. Bei den Berechnungen habe ich die Werthe der Nahrung III an diesen Tagen zu Grunde gelegt, weil der Stickstoffgehalt, der allein bei diesen Nahrungsportionen bestimmt wurde, am nächsten dem Stickstoff der Nahrung III kommt. Er betrug 22,7, der Stickstoff der Nahrung III 23,0 g. Entsprechend ist die Kohlenstoffmenge um die Menge von mir herabgesetzt, welche dem 0,3 g Stickstoff entspricht, und ebenso die Calorienmenge. In der Tabelle befindet sich eine Rubrik als „Kohlehydratzulage“. Sie wurde nur einmal am 3. 4. bestimmt und dieselben Werthe auch bei dem anderen Versuch zu den Nahrungen I bezüglich II hinzuaddirt. Die Verabfolgung von Kohlehydraten sollte mich darüber belehren, ob durch diese Eiweisssparer ein eventueller Stickstoffverlust weiter zurückgedrängt werden könnte.

Die Ausscheidungen sind für den Harn aus der Tabelle No. III zu ersehen. Die Calorien sind nicht direct bestimmt, vielmehr aus dem Stickstoff durch Multiplication mit dem Factor 8,55 berechnet. Der Koth wurde stets von mehreren Tagen gesammelt, was bei der Gleichmässigkeit der Kost entschieden die exacteste Methode war, so der Koth 2 vom 8. bis 13. 3. Die Werthe sind dem Versuch 5 zu Grunde gelegt. Koth 3 vom 14. 3. bis 18. 3. für Versuch 6. (Siehe die Tabelle IV.) Der Koth 1 ist als Durchschnitt berechnet, er wurde nicht analysirt. Die Ausscheidungen in der Respiration waren folgende:

Versuch I . . . . . 309 g C
„ II . . . . . 324 g C
„ III . . . . . 323 g C
„ IV . . . . . 323 g C
„ V . . . . . 475 g C
„ VI . . . . . 423 g C
„ VII . . . . . 367 g C
„ VIII . . . . . 402 g C
„ IX . . . . . 407 g C



Tabelle V.
Berechnung der Bilanzen. Patient M.

Versuchs-No.	I	II.	III.	IV.	V.	VI. Zulage	VII.	VIII.	IX. Zulage	
N im Harn . . .	21,18	19,95	22,9	22,25	21,90	19,64	18,54	20,50	17,3	—
N im Koth . . .	2,5	2,5	2.0	2,0	2,0	3,0	2,24	2,24	3,0	—
Summe der N-Ausscheidung . . .	23,68	22,45	24,9	24,25	23,9	22,64	20,78	22,74	20,3	
N der Nahrung . .	23,00	23,00	22,7	22.7	22,0	23,2 1)	24,6	24,6	25,8 2)	1) 22 + 1.2 2) 24.6 + 1,2
Differenz = N-Bilanz	**— 0,68**	**+ 0,55**	**— 2,2**	**— 1,55**	**— 1,9**	**+ 0,56**	**+ 3,62**	**+ 1,86**	**+ 5,5**	—
C der Respiration .	309	324	323	323	475	423	367	402	407	—
C im Harn . . .	14,8	11,4	13,5	13,4	11,9	11,2	12,6	11,3	11,9	—
C im Koth . . .	14,6	14,6	15,3	15,3	16,0	17,5	16,7	16,7	17,5	—
Summe der C-Ausscheidung . . .	338,4	350,0	351,8	351,7	492,9	451,7	396,3	430,0	436,4	
C der Nahrung . .	329,5	329,5	328,6	328,6	307,6	398,0 3)	322,4	322,4	412,8 4)	3) 307.6 + 90.4 4) 322.4 + 90.4
Differenz = C-Bilanz	**— 8,9**	**— 20,5**	**— 23,2**	**— 23,1**	**— 185,3**	**— 53,7**	**— 73,9**	**— 107,6**	**— 23,6**	—
Cal. im Harn . . .	181	171	196	190	183	168	166	175	148	—
Cal. im Koth . . .	188	188	183	183	137	195	197	197	195	—
Summe der verlorenen Cal. (Harn + Koth)	369	359	379	373	320	363	363	372	343	
Cal. der Nahrung .	**3736**	**3736**	**3726**	**3726**	**3443**	**4331** 5)	**3634**	**3634**	**4522** 6)	5) 3443 + 888 6) 3634 + 888
Wasser d. Respiration	—	—	—	—	—	3597	2195	1852	2350	

An einzelnen Versuchen, so den Versuchen II, III und IV, oder den Versuchen VIII und IX sind die Uebereinstimmungen vollkommen ähnlich wie wir sie beim Versuch I und III des Myxödems übereinstimmend gefunden haben.

Ich stelle nunmehr in Tabelle V die Bilanzen zusammen, ganz in der Art, wie ich es mit ausführlicher textlicher Begründung beim Myxödem gethan habe.

Die Stickstoffbilanzen sind im Allgemeinen gute, d. h. in einer Reihe von Versuchen ist annähernd Stickstoffgleichgewicht erreicht, so in den Versuchen I, II und VI. Erheblichere positive Bilanzen zeigen die Versuche VII, VIII und IX. Nimmt man die Stickstoffbestimmungen, die auch an den dazwischenliegenden Tagen ausgeführt wurden, hinzu, so hat in dieser späteren Zeit ein nicht unerheblicher Stickstoffansatz stattgefunden. Da die Stickstoffzufuhr annähernd die gleiche war, wie in den ersten Versuchen, so ist die günstige Bilanz zum Theil vielleicht auf die geringere Körpermasse zu beziehen. Jedenfalls ist trotz der Verabreichung von Schilddrüsen ein geringerer Stickstoffbedarf zu constatiren, als in den Versuchen ohne Schilddrüsenzufuhr. Wir kommen darauf noch ausführlicher zurück. Betrachten wir die Kohlenstoffbilanzen, so sehen wir neben einem fast völligen Gleichgewicht im Versuche I geringe nega-

Tabelle VI.
Berechnung des Calorien-Umsatzes bei Patient M.

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII.	IX.
— (Harn + Koth-Cal.) . . .	369	359	379	373	320	363	363	372	343
— positive Eiweiss-Calorien des Körpers	—	18,7	—	—	—	19,0	123,1	63,2	187,0
Summe aller abzuziehenden Cal.	369	377	379	373	320	382,0	486,1	435,2	530
+ Fett-Cal. aus Körpersubstanz	82,5	274,5	198,2	222,8	2205,9	683,2	1053,7	1398,4	508,4
+ Nahrungs-Cal.	3736,0	3736,0	3726,0	3726,0	3443,0	4331,0	3634,0	3634,0	4522,0
+ negative Eiw.-Cal. des Körpers	22,1	—	74,8	52,7	64,6	—	—	—	—
Summe dieser Calorien	3840,6	4010,5	3999,0	4001,5	5713,5	5014,2	4687,7	5032,4	5030,4
— Summe der abzuziehenden Cal.	369,0	377,7	379,0	373,0	320,0	382,0	486,1	435,2	530,0
Differenz gleich **wahrer Umsatz in 24 Stunden**	3471,6	3632,8	3620,0	3628,5	5393,5	4632,2	4201,6	4597,2	4500,4
rund	**3472**	**3633**	**3620**	**3629**	**5394**	**4632**	**4202**	**4597**	**4500**

tive Bilanzen, die sehr nahe beieinander liegen, in den Versuchen II, III, IV und IX, während in den Versuchen V bis VIII eine erhebliche Menge Kohlenstoff, zum Theil eine ganz gewaltige solche, vom Körper selbst zugegeben werden muss zur Bestreitung des Calorienbedarfs. Uebersichtlicher gestalten sich die Verhältnisse, wenn wir die Calorienberechnung in Betracht ziehen, s. Tab. VI. Die Zahlen sind gewonnen

Tabelle VII.
Der Calorien-Umsatz auf kg und Oberfläche bezogen bei Patient „M.".

No.	Gewicht kg	Oberfläche (Meeh's Formel) qm	Gesammt-Calorien Production Calorien	Calorien pro kg Calorien	Calorien pro qm Calorien
I.	104,0	2,720	3472	33,4	1276
II.	103,5	2,712	3633	35,1	1340
III.	102,5	2,693	3620	34,5	1344
IV.	102,0	2,685	3629	35,6	1352
V.	99,0	2,632	5394	54,5	2049
VI.	98,0	2,615	4632	47,3	1772
VII.	97,0	2,597	4202	43,3	1618
VIII.	97,0	2,597	4597	47,4	1770
IX.	96,0	2,579	4500	46,9	1745

ganz in derselben Berechnungsweise, wie ich es in den Versuchen beim Myxödem in extenso auseinandergesetzt habe. Die Calorien von Harn und Koth sind addirt und zu ihnen die Calorien aus Eiweiss dann hinzugezählt, wenn eine positive Stickstoffbilanz vorhanden war, und zwar ist die Anzahl der Calorien, die zu den Harn- und Kothcalorien zu addiren ist, gleich der Zahl der positiven Stickstoffbilanz × 34. Die Calorien aus eingeschmolzenem Körperfett sind berechnet aus der Zahl der nega-



tiven Kohlenstoffbilanz × 12,31. Zu diesen Calorien aus Körperfett sind die Calorien aus Körpereiweiss zu addiren, d. h. die negative Stickstoffbilanz × 34. Es vollzieht sich die Rechnung daher so, dass addirt werden zu den Nahrungscalorien die Calorien aus eingeschmolzenem Körperfett und aus eingeschmolzenem Körpereiweiss; von diesen kommt in Abzug die Summe der Calorien aus Harn und Koth. Ist kein Eiweiss des Körpers zugesetzt, sondern ist Stickstoff retinirt worden, so werden nur addirt die Calorien aus eingeschmolzenem Körperfett und die Nahrungscalorien. Es kommen in Abzug die Calorien, die durch den Stickstoffansatz erspart sind und die Calorien aus Harn und Koth. In dieser Weise ist die obige Tabelle IV zu verstehen; sie enthält in der letzten Zeile den wahren Umsatz in 24 Stunden, wie er aus dieser Berechnung folgt. Man sieht in den Versuchen I bis IV die eclatanteste Uebereinstimmung im Calorienumsatz. Alle folgenden Versuche zeigen eine erhebliche Steigerung gegenüber diesen 4 ersten. Die Uebereinstimmung der Versuche I bis IV ist eine so gute, dass die Ungenauigkeit, dass eines der Nahrungsgemische nur in Bezug auf den Stickstoff analysirt wurde, ruhig vernachlässigt werden kann, und dass andererseits eine Steigerung um nur 10 pCt. doch schon als sichere Steigerung des Calorienumsatzes von mir aufgefasst wird, meist aber und ganz besonders im Versuche V ist ja die Steigerung eine viel eclatantere. Die letzte Tabelle, Tab. VII, zeigt die Gesammtcalorienproduction berechnet auf das Kilo Körpergewicht und auf das qm Oberfläche. Die Oberfläche nach der Formel von Meeh berechnet. Leider ist eine genaue Aufstellung der Wasserbilanz auch für diese Versuche nicht möglich gewesen, weil die Wassermenge im Koth, weil die Wassermenge des Harns nicht bestimmt wurde, und weil vor Allem auch die Wassermengen im Respirationsapparat für diese Versuche meist nicht ganz zuverlässig sind, ich hatte zweierlei Forderungen ausser Acht gelassen, die Uringefässe in der Kammer waren nicht vor Verdunstung geschützt, das Gewicht des Bettes war zum Schluss des Versuches nicht genau bestimmt worden; ich sehe daher zunächst von einer Aufstellung der Bilanzen des Wassers vollständig ab.

B.

Da die Werthe für den Calorienumsatz beim untersuchten Patienten M., der sich, wie ich zeigen konnte, ungefähr im Nahrungsgleichgewicht befand, keine niederen waren, vielmehr, wie wir noch weiter sehen werden, sehr vergleichbar sind den Werthen, die Rubner (2) beim fettsüchtigen Knaben gefunden hat, versuchte ich in anderer Weise dem Problem der Herabsetzung des Calorienumsatzes bei Fettsucht näherzukommen.

Es besteht, wie ich oben erörtert habe, die Möglichkeit, dass die physiologische Steigerung, die der Ruhe-Nüchternwerth erfährt, wenn ich mich mit der Diction der Zuntz'schen Schule ausdrücken soll, dass diese Steigerung geringer ausfällt wie beim Normalen, also etwa die Steigerung des Calorienumsatzes nach Muskelarbeit oder nach Nahrungsaufnahme. In Beziehung zu letzterer Hypothese wurden ja oben die Versuche von Jaquet und Svenson (17) erwähnt mit den Einwänden,



die ihren Resultaten zum Theil mit Recht gemacht werden. Ehe ich mit ähnlicher Fragestellung Versuche anstellen konnte, hatte ich zunächst den Werth im Hunger festzustellen. Ich beabsichtigte das jedenfalls in längeren Zeitperioden zu thun. Zu diesem Zweck wollte ich, eben wegen meiner Erfahrungen am Patienten M. nicht einen beliebigen Fettsüchtigen verwenden. Ich habe zwei Jahre lang das Material der II. Klinik beobachtet, ehe ich zwei Individuen fand, bei denen mir die Lösung des Problems aussichtsvoll schien. Ich hielt mich bei meiner Beobachtung daran, ob bei einer Kost, die annähernd auf ihren Caloriengehalt sich schätzen liess, und die höchstens für die Patienten nach dem gewöhnlichen Kostmaasse ausreichend sein konnte, die betreffenden Fettsüchtigen zunahmen und ob sie bei knapper Kost, bei anscheinend sicherer Unterernährung wenig oder auch garnicht abnahmen. So ungenau diese Methode ist und so vollkommen verwerflich, um wissenschaftliche Schlüsse aufzubauen, ich möchte sie jedem empfehlen, der künftig die principielle Frage einer Herabsetzung des Stoffwechsels bei Fettsucht verfolgt. Wenn überhaupt eine Herabsetzung besteht, ist nur dann Aussicht vorhanden, sie zu beweisen, wenn es sich um Kranke handelt, die bei dieser oberflächlichen Berechnung des Stoffverbrauchs von der Norm abzuweichen scheinen. Von einer Reihe von Fettsüchtigen, es mögen 8—9 gewesen sein, die ich in diesem Sinne beobachtet habe — ich habe dabei durchaus nicht nur auf höchste Grade von Fettsucht geachtet — schienen zwei Patientinnen mir im angedeuteten Sinne geeignet. Sie nahmen auch bei recht calorienarmer Kost nicht ab, eine stärkere Abnahme wurde erst deutlich, wenn Hungertage eingeschaltet wurden.

Die Patientinnen, die selbst die Hungertage wünschten, als Mittel zur Besserung des sie belästigenden Zustandes, waren also besonders geeignet zur Gewinnung von Ruhe-Nüchternwerthen in meinem eben auseinandergesetzten Sinne. Es handelt sich selbstverständlich nicht um die Ruhe-Nüchternwerthe im Sinne der Zuntzschule, keine absolute streng beobachtete Muskelruhe mit möglichster Entspannung der ganzen Musculatur auf einem Ruhebett, es handelt sich um einfache Bettruhe. Bewegungen durften die Patientinnen im Bette ausführen. Sie hielten Bücher beim Lesen, legten sie auch wieder fort, erhoben sich etwa um Urin zu lassen und Aehnliches, kurz, es wurde nur die Ruhe von mir angestrebt, die bei einer 8stündigen Versuchsdauer im Bette gewöhnlich ist. Die Versuche waren durchweg am Tage angestellt; die Patientinnen schliefen in dieser Zeit nicht.

Nach Zuntz ist der Nüchternwerth nach 12—14 Stunden erreicht. Ich habe die Patientinnen zu grösserer Vorsicht stets erst später, frühestens nach 16 Stunden in den Kasten gebracht. Ich ersehe hinterher aus Experimenten Staehelin's, die in jüngster Zeit erschienen sind, dass diese Versuchsanordnung eine glückliche war, da der Nüchternwerth vielleicht gerade bei Fettleibigen nach 12 Std. durchaus nicht immer erreicht ist. 18 Std. vorher oder noch früher erhielten die Patientinnen eine calorienarme Kost, die namentlich wenig Kohlehydrate enthielt, scheint doch gerade die Kohlehydratverdauung und Verbrennung sich unter Umständen besonders lang hinzuziehen. Die Patientinnen befanden



sich schon Wochen vor dem Beginn der Versuche in Unterernährung. Ich werde bei der Patientin L. dieses an der Kostmenge, die sie zu sich nahm, zeigen.

Patientin „P.".

Anamnese und Befund.

39 Jahre alt, Haushälterin und Köchin. Bis zu ihrem 20. Lebensjahre war Pat. nicht sonderlich corpulent; sie ist dann dicker geworden, jedoch hielt sich die Zunahme ihres Körpergewichts in bescheidenen Grenzen. Erst vom 34. Lebensjahre an ist die Zunahme sehr beträchtlich geworden. Pat. selbst gibt an, dass sie sehr phlegmatisch sei, sie ist keine Potatrix. Pat. hat angeblich niemals viel gegessen. Aus dem Status: Hochgradige Corpulenz, schwammiges Fettpolster. Spitzenstoss nicht zu fühlen, Herzgrenze links ein Querfinger ausserhalb der Mammillarlinie. An der Herzspitze punctum maximum eines systolischen, an allen Orten hörbaren Geräusches, Accentuation des zweiten Pulmonaltons. (Vor 6 Jahren Influenza.) Puls Anfangs arrythmisch, es besteht ausserdem eine leichte Cystitis. Die Cystitis ist zu Beginn der Versuche bereits vollständig verschwunden; es findet sich in den analysirten Urinen niemals Eiweiss. Puls ist später stets regelmässig, Cyanose und Oedeme wurden trotz der sicherlich bestehenden Mitralinsufficienz nicht gefunden.

I. Hungerversuch.

Bei der Patientin wurden eine Reihe von Respirationsversuchen ausgeführt, von denen 8 technisch einwandsfrei sind; davon sind 6 Hungerversuche. Die Patientin erhielt gegen Abend die letzte calorienarme Mahlzeit. Von da an hungerte sie, nur Wasser durfte sie nach Belieben zu sich nehmen. Am nächsten Vormittag kam sie in den Apparat und blieb in ihm ohne Unterbrechung 8 Stunden; nur während dieser Zeit wurde der Urin gesammelt, in ihm Stickstoff, Kohlenstoff und Calorien bestimmt. Die drei ersten der 6 Hungerversuche sind ohne Schilddrüsenzufuhr ausgeführt. Während der Versuche 4—6 wurden 6—7 Schilddrüsentabletten gegeben, und zwar wurde mit der Medication am Abend vor Beginn eines jeden Versuches erst begonnen und die letzten Tabletten innerhalb der ersten 2 Stunden der Versuchsdauer verzehrt. In der Zwischenzeit erhielt die Kranke keine Tabletten. Ich lasse zunächst die Hungerversuche folgen. Datum und genauere Zeitangabe geht aus der Tabelle hervor. Die Harnausscheidungen während der 8 Stunden verhalten sich wie folgt:

	Harnmenge	Stickstoff	Kohlenstoff	Calorien
Versuch I.	680 ccm	4,39 g	3,0 g	39,0
„ II.	730 „	4,8 g	3,0 g	42
„ III.	610 „	3,5 g	1,9 g	40,6
„ IV. (6 Thyreoideatabl.)	670 „	4,2 g	3,0 g	63,9
Versuch V. (6 Thyreoideatabl.)	920 „	3,8 g	2,7 g	45,0
Versuch VI. (7 Thyreoideatabl.)	1040 g	4,1 g	1,6 g	62,3



Die respiratorischen Verhältnisse waren folgende:

Im ersten Versuch:

Wasser 623 ccm Kohlenstoff 61,6 g

Im zweiten Versuch:

Wasser 836 ccm Kohlenstoff 61,8 g

Im dritten Versuch:

Wasser 626 ccm Kohlenstoff 51,7 g

Im vierten Versuch:

Wasser 300 ccm Kohlenstoff 62 g

Im fünften Versuch:

Wasser fehlt Kohlenstoff 63 g

Im sechsten Versuch:

Wasser 589 ccm Kohlenstoff 60 g

Ausscheidungen der Patientin „P.“.

Laufende Nummer Datum	Bemerkungen	Harnmenge	N.	C.	Cal.	Wasser	C.	Gewichts-differenz	Flüssig-keitszufuhr g
			aus Harn			aus der Respiration			
I.	8 Std. Hunger	680	4,39 [13,17]	3,0 [9,0]	39,0 [117]	623 [1869]	61,0 [184,8]	0,3 kg	975
II.	8 Std. Hunger	730	4,8 [14,4]	3,0 [9,0]	42,0 [126]	836 [2508]	61,8 [185,4]	0,8 kg	400
III.	8 Std. Hunger	610	3,5 [10,5]	1,9 [5,7]	40,6 [122]	626 [1978]	51,7 [155]	0,9 kg	125
IV.	8 Std. Hunger 6 Thyreoidea-Tabletten	670	4,2 [12,6]	3,0 [9,0]	63,9 [192]	300 [900]	62 [186]	1,1 kg	155
V.	8 Std. Hunger 6 Tabletten	920	3,8 [11,4]	2,7 [8,1]	45 [135]	—	63 [189]	1,1 kg	265
VI.	8 Std. Hunger 7 Tabletten	1040	4,1 [12,3]	1,6 [4,8]	62,3 [186,9]	589 [1767]	60 [180]	1,2 kg	290
VII. fehlt									
VIII.	10 Std. Hunger Nahrung I. 99 g C. 9,3 g N. 1256 Cal.	880	6,1 [14,64]	3,4 [8,2]	63,7 [152,9]	813 [2439]	62 [148,8]	1,6 kg	250
IX.	10 Std. Hunger Nahrung II. 80,7 g C. 8,6 g N. 1011 Cal.	680	6,3	2,7 [6,5]	50,0 [120,0]	870 [2610]	73 [175,2]	1,0 kg	300

Des besseren Vergleichs halber mit den 24 Stunden-Versuchen habe ich in der umstehenden Tabelle die Werthe auf 24 Stunden umgerechnet. Da der Umsatz in der 18.—26. Hungerstunde als constant angenommen wird, ist das, wie ich glaube, ein zuverlässiges Verfahren. Im Hunger würde die Patientin in 24 Stunden also ausgeschieden haben diejenigen Werthe, welche auf der oben stehenden Tabelle in eckigen Klammern



Auf 24 Stunden berechnete Bilanzen der Patientin P.

	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.
N. im Harn	13,2	14,4	10,5	12,6	11,4	12,3
N. im Koth	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2	0,2
Summa des N.	13,4	14,6	10,7	12,8	11,6	12,5
(Sa. des N. × 34) = Eiweiss-Calorien	455	496	364	435	394	425
(Sa. des N. . 3,22) = Eiweiss-Kohlenstoff	43	47	35	41	37	40
C. der Respiration	185	185	155	186	189	180
C. im Harn	9,0	9,0	5,7	9,0	8,1	4,8
C. im Koth	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0	6,0
Summe der C.-Ausscheidung	200	200	167	201	203	191
— Eiweiss-C.	43	47	35	41	37	40
— Fett-C.	157	157	132	160	166	151
(Fett-C. . 12,31) = Calorien aus Fett	1933	1933	1625	1970	2044	1859
Calorien aus Eiweiss	455	496	364	435	394	425
Summe der Calorien	2388	2429	1989	2405	2438	2284
Calorien aus Harn	117	126	122	192	135	187
Calorien aus Koth (berechnet)	97	97	97	97	97	97
— Summe der ausgeschiedenen Calorien	214	223	219	289	232	284
+ Summe der umgesetzten Calorien	2388	2429	1989	2405	2438	2284
Calorien-Production	**2174**	**2206**	**1770**	**2116**	**2206**	**2000**

stehen. Alle diese Werthe sind aus den direct ermittelten von 8 bezw. 10 Stunden auf 24 Stunden umgerechnet.

Aus diesen Werthen berechnete ich ähnlich wie früher den wahren Calorienumsatz. Da keine Nahrungszufuhr stattgefunden hat, ist also die gesammte Stickstoffausfuhr und Kohlenstoffausfuhr zu rechnen, wie eine negative Stickstoffbilanz und negative Kohlenstoffbilanz von gleicher Grösse. Es vollzieht sich also die Rechnung wie folgt: Die Stickstoffausfuhr ist gleich Stickstoff im Harn + Stickstoff im Koth. Als Stickstoffgehalt des Hungerkothes, der nicht bestimmt wurde, da er bei der Hungerperiode, die nur wenig mehr wie 24 Stunden betrug, nicht exact bestimmt werden konnte, habe ich 0,2 g Stickstoff angenommen. Der N der Ausfuhr mit 34 multiplicirt ergäbe die Calorien, die als Eiweiss des Körpers verbrannt worden sind. Von diesen sind später die Calorien in Harn und Koth abzuziehen. Die Kohlenstoffbilanz ergiebt sich aus Addition des Kohlenstoffs in der Respiration, des Kohlenstoffs im Harn und des Kohlenstoffs im Kothe. Der letztere wurde von mir für 24 Stunden mit 6 g gerechnet. Von dieser Kohlenstoffsumme kommt in Abzug die Kohlenstoffzahl, die der eingeschmolzenen Stickstoffsubstanz entspricht, also die Summe der Stickstoffausscheidungen × 3,22; das ergiebt dann das, was wir als Fettkohlenstoff auch früher bezeichnet haben. Es ist Eingangs darauf hingewiesen, wie und mit welchem Rechte wir den Kohlenstoff aus Glykogen vernachlässigen.



Ich verweise auf das dort Auseinandergesetzte. Der Fettkohlenstoff × 12,31 ergiebt die aus Körperfett stammenden Calorien. Zu ihnen sind zu addiren die Calorien aus Eiweiss und von dieser Summe die Calorien von Harn und Koth in Abzug zu bringen. Die Harncalorien wurden direct bestimmt, die Kothcalorien berechnet, indem ich 2 g Trockenkoth im Hunger annahm, im Gramm nach Rubner 48,5 Calorien, d. h. 97 Calorien.

Es ist zuzugeben, dass gerade bei der Berechnung des Hungerkothes, bei der ich eigene Zahlen nicht verwenden konnte, dass ferner bei der Umrechnung von 8 Stunden-Werthen auf 24 Stunden-Werthe Fehler entstehen können, vielleicht sind sogar jene Werthe exacter, die die Calorien in Harn und Koth direct nicht berücksichtigen, d. h. die gewonnen werden aus der Multiplication der Stickstoffausscheidungen mit dem Factor 26; dabei wären die Abzüge für den Calorienverlust in Harn und Koth einbegriffen. Sehr erhebliche Unterschiede — das ist rechnerisch leicht zu sehen — ergiebt aber auch diese Berechnungsart gegenüber der unseren nicht. Betrachten wir die auf S. 694 stehenden Werthe, so finden wir eine fast totale Uebereinstimmung des Calorienumsatzes in den verschiedenen Versuchen während des Hungers, bis auf Versuch III, ein Beweis, wie gleichmässig bei der Patientin der Stoffverbrauch im Hunger sich verhielt.

Ich glaube nach dem Eingangs Gesagten genügt die Berechnungsart, wie sie aus der Tabelle zu ersehen ist, zum Verständniss, wie die erhaltenen Resultate gewonnen sind. Eine Schwankung in der Calorienproduction, wenn man vom Versuche III absieht, ist nur vorhanden zwischen 2000 und 2306.

Nahrung der Patientin P.
Bestehend aus:
Kartoffelbrei 150 g, Kalbfleisch 150 g, Rührei 120 g, Brot 50 g, Butter 15 g.

		Nahrung I	Nahrung II
Menge feucht		485	485
Fettfreies Pulver trocken		152	144
Fett		60	50
Aetherextract	C.	37,95	24,4
	Cal.	536,0	411,0
Fettfreies Pulver	N.	9,30	8,56
	C.	61,0	57,3
	Cal.	720	601
Gesamt-C.		99	80,7
Gesamt-Cal.		1256	1011
Eiweiss (ber. als N × 6,25)		58,0	54,0
Kohlehydrat bestimmt		77,5	72,0
Fett		60,0	50,0

II. Versuch nach Nahrungsaufnahme.

Es wurden ferner noch zwei Versuche an derselben Patientin nach Nahrungsaufnahme durchgeführt und zwar hungerte die Kranke wiederum etwa 24 Stunden. Dann erhielt sie eine Nahrung, bestehend aus



60 g Fett, 58 g Eiweiss, 77,5 g Kohlenhydraten im ersten Versuche (Versuch VIII). Die Nahrung enthielt 1256 Calorien; die Art der Nahrungsberechnung ist genau ausgeführt, wie in den Versuchen am Patienten M. Sie bestand aus Kartoffelbrei, Kalbfleisch, Rührei, Brot und Butter.

Die Nahrung im zweiten Versuche (Versuch IX) enthielt 50 g Fett, 54 g Eiweiss, 72 g Kohlehydrate, 1011 Calorien, auch hier sind die Calorien direct in der Berthelot'schen Bombe bestimmt, das Eiweiss aus dem Stickstoff berechnet, Kohlehydrate und Fett direct bestimmt, ausserdem Aetherextract und fettfreies Pulver auf Kohlenstoff analysirt (s: Tab. „Nahrung der Pat. P.“ auf Seite 695). Nachdem Patientin die Nahrung verzehrt hat, bleibt sie 10 Stunden im Kasten.

Es werden folgende Werthe gefunden:

Versuch VIII. 1. Nahrungsversuch, dazu 6 Thyreoideatabletten. Patient erhält mit der Nahrung 99 g Kohlenstoff, 9,3 g Stickstoff, 1256 Calorien.

Harnmenge		Stickstoff	Kohlenstoff	Calorien
880	darin:	6,1	3,4	63,7

Die respiratorischen Ausscheidungen betragen Wasser 813, Kohlenstoff 62 g.

Berechnung der Nahrungs-Versuche an Patientin P.

	I.	II.
N im Harn	14,6	15,1
N im Koth	2,0	2,0
Summe des N der Ausfuhr	16,6	17,1
Eiweiss-Calorien	9,3	8,6
N-Bilanz	— 7,3	— 8,5
C der Respiration	149	175
C im Harn	8,2	6,5
C im Koth	15,0	15,0
Summe der C-Ausscheidung	+ 172,2	+ 196,5
C-Einnahme	99	80,7
C-Bilanz	— 73 C.	— 116 C.
Eiweiss-C	23,5	27,4
Fett-C	49,5	88,6
(Fett-C. 12,31)=Cal. aus Fett	609	1091
Körper-Eiweiss-Calorien . .	248	289
Summe der Körper-Calorien	857	1380
Nahrungs-Calorien	1256	1011
Summe aller Calorien . .	2113	2391
— Calorien aus Harn . .	153	120
— Calorien aus Koth . . .	180	180
Summe (Harn + Koth) . .	333	300
Wahrer Calorien-Umsatz .	**1780**	**2091**

Versuch IX. 2. Nahrungsversuch. Patientin nimmt auf mit der Nahrung 80,7 g Kohlenstoff, 8,6 g Stickstoff, 1011 Calorien; die Ausscheidungen verhalten sich wie folgt:

Harnmenge		Stickstoff	Kohlenstoff	Calorien
680	darin:	6,3	2,7	50,0

Die respiratorischen Ausscheidungen betragen Wasser 870, Kohlenstoff 73.

Auch hier habe ich zum Vergleiche die Werthe auf 24 Stunden umgerechnet (s. die Tabelle dieser Seite). Absolut genommen ist das natürlich nicht berechtigt. Die Steigerung im Calorienumsatz nach Nahrungsaufnahme bewirkt in den ersten 10 Stunden einen anderen, in der Norm gewiss höheren Umsatz, als im übrigen Antheil eines Tagesversuches. Ich sehe davon aber ganz ab da ich lediglich Vergleichszahlen mit den Nüchternwerthen erhalten wollte, um zu sehen, ob bei längeren Versuchsperioden eine Steigerung nach geringer Nahrungsaufnahme überhaupt vorhanden ist; weisen doch die Versuche von Jaquet u. Svenson (17) und anderer Autoren darauf hin, dass einer Erhöhung nach Nahrungsaufnahme beim Fettsüchtigen sogar ein tieferes Sinken unter das Niveau des Nüchternwerthes folgen kann. Das Wichtigste ist, ob sich diese Verhältnisse bei Betrachtung mehrerer Stunden im Sinne einer Niveauerhöhung oder Herabsetzung des Calorienumsatzes äussern.

Meine an sich nicht berechtigte Umrechnung der 10 ersten Stunden nach Nahrungsaufnahme auf 24 Stunden bezweckt also nur auszudrücken, ob im Vergleich zum Ruhewerth in der Gesammtheit der ersten 10 Stunden

Der Calorien-Umsatz auf Kilogramm und Oberfläche bezogen bei Patientin P.

No. des Versuchs	Gewicht	Ges.-Cal. Production	Oberfläche qm	Cal. pro kg 24 Stunden	Cal. pro qm 24 Stunden	Bemerkungen	
I.	96,2 95,9	2174	2,58	22,7	843	Berechnet aus 8 Std. Hunger 14—22 Std. nach d. Essen	—
II.	95,5 94,7	2206	2,58	23,0	855	do.	—
III.	96,1 95,2	1770	2,58	18,4	686	do.	—
IV.	96,0 94,9	2116	2,58	22,0	821	do. 6 Tabletten	—
V.	96,0 94,9	2206	2,58	23,0	855	do. 6 Tabletten	—
VI.	94,4 93,2	2000	2,55	21,2	784	do. 6 Tabletten	—
VIII.	92,1 90,5	1780	2,49	19,3	715	Berechnet aus 10 Std. unmittelbar nach einer Mahlzeit	Mahlzeit nach 24 stündig. Hunger eingenommen. 6 Tabletten, 60 Fett, 58 Eiweiss, 77,5 Kohlehydrate = 1256 Cal.
IX.	90,5 89,5	2091	2,48	23,1	843	do.	Keine Tabletten, 50 Fett, 54 Eiweiss, 72 Kohlehydr. = 1011 Cal.

bei meiner Patientin eine Steigerung des Calorienumsatzes stattfindet. Auf diese Fragen geben die berechneten Zahlen unmittelbare Antwort. In der voraufgehenden Tabelle sind sie in der Art berechnet, wie beim Patienten M. Für den Stickstoff im Koth ist der Werth 2,0 willkürlich angenommen; die Stickstoffbilanz ist so berechnet, als wenn in den folgenden 14 Stunden eine weitere Nahrung nicht gegeben wäre. Es werden dann negative Kohlenstoffbilanzen von 73 und 116 erhalten und negative Stickstoffbilanzen von 7,3 und 8,5. Die Fettcalorien, die vom Körper zuzuzählen sind, betragen 609 und 1091, die Eiweisscalorien 248 und 289. Sie werden zur aufgenommenen Calorienmenge addirt, die Calorien für Harn und Koth kommen in Abzug und wir erhalten 1780 und 2091 Calorien als Umsatz. Soviel man für diese Fälle gegen die erwähnte Berechnungsart einwenden mag, es genügt schon, auf die Kohlenstoffmenge zu achten, die in der Respiration in den 10 Stunden ausgeschieden ist und ebenso auf die ausgeschiedene Stickstoffmenge, um den Schluss zu ziehen, dass die in 10 Stunden nach der Nahrungsaufnahme vom Körper umgesetzten Calorien nicht gesteigert sind gegenüber den Hungerversuchen. Wir haben das später noch zu beleuchten. Ueber die Deutung eines Einflusses, oder richtiger des offenbar fehlenden Einflusses der Schilddrüsenmedication ebenfalls an späterer Stelle. Zum Schlusse der zahlenmässigen Resultate noch eine Tabelle über den Calorienumsatz auf Kilogramm und Oberfläche bezogen (s. S. 697 unten).

Patientin L.

An einer zweiten Patientin wurden die Hungerversuche von mir ebenfalls wiederholt; die Patientin blieb nur 4 Stunden im Respirationsapparat, und zwar die 20.—24. Stunde, bezüglich die 21.—25. Stunde nach einer calorienarmen Mahlzeit, die um die Mittagszeit des Vortages genossen war. Die Controle, dass in der Zwischenzeit wirklich nichts von ihr gegessen wurde, ist zuverlässig durchgeführt. Nur 2 dieser Versuche sind methodisch fehlerfrei.

Anamnese und Befund.

Die Patientin ist 25 Jahre alt, sie ist Blumenarbeiterin. Die ganze Familie soll etwas fettleibig sein, besonders die Verwandten mütterlicherseits. In den letzten Jahren hat Patientin ungefähr 60 Pfund an Körpergewicht zugenommen. Sie wiegt jetzt, d. h. bei der Aufnahme am 2. October 1907, 87 kg. Seit einigen Monaten Herzklopfen und Athemnoth bei musculären Leistungen, aber auch Nachts im Bett. Sie kommt in die Charité, um eine Entfettungscur durchzumachen.

Die Menses, die im 13. Lebensjahr begonnen haben, sind nie regelmässig eingetreten, oft erst nach 8 und 13 Wochen; am Tage vor der Aufnahme nach 7 Monaten wieder zum ersten Mal die Menstruation. Die auffallenden Störungen der Menstruationen gerade in den letzten Jahren gleichzeitig mit der Körpergewichtszunahme um 30 kg lassen an einen Zusammenhang der Fettsucht mit den Generationsorganen denken. Patientin hat ein sehr reichlich entwickeltes Fettpolster, ist nicht anämisch; leichtes Oedem an den unteren Extremitäten, keine Zeichen für

einen organischen Klappenfehler, Puls 60, gut gefüllt. Im Urin nichts Besonderes. Sie macht bei ihrem ersten Charitéaufenthalte eine Angina durch, die aber nach wenigen Tagen ohne Residuen abklingt. Mitte Januar bis Anfang Februar 1908 wird sie nochmals auf der Klinik beobachtet.

Ermittlung der frei gewählten Kost.

Es ist nicht uninteressant, aus den täglich genossenen Nahrungsmengen, die ich zum Theil nur ganz ungefähr auf ihren Nahrungsgehalt geschätzt habe, zu sehen, eine wie geringe Nahrungsmenge die Kranke verzehrte. Ich bemerke, dass durch lange Zeit, durch Wochen diese Nahrungsaufnahmen notirt sind; ich will aber hier nur einige Tage anführen und dabei auf das Körpergewicht nicht allzu grossen Werth legen, ist ja auf die Tendenz zu leichten Oedemen im Status hingewiesen. Mir liegt mehr in Anbetracht des Eingangs Erörterten daran, recht nachdrücklich zu zeigen, wie diese Patientin, und das gleiche gilt von der eben besprochenen Kranken P., durch Wochen und Monate in einem Zustand der Unterernährung sich befunden hat, im Gegensatz zum Patienten M., der eine sehr viel reichlichere Calorienzufuhr ständig erhielt, dort auf das Kilogramm Körpergewicht rd. 30 Calorien, hier etwa 10—15 Calorien.

Ich führe an: 21. 1. 07 Körpergewicht 83,5 kg, des Morgens 250 Thee ohne Milch und Zucker. Mittagbrot[1]): 75 g Fleisch, 15 g Butter, 200 ccm Wasser, Abends 250 g Kartoffeln, 100 g Hering, zusammen etwas mehr wie 500 Calorien.

22. Januar. Frühstück 480 ccm Kaffee, 2. Frühstück 60 g Käse, 20 g Butter, 140 g Schrippe, 480 g Milch. Mittagbrot: 300 g Gemüse, 120 g Fleisch, 200 g Suppe. Nachmittag: 480 ccm Kaffee, Abends 480 ccm Thee, 400 ccm Selters, etwa 1400 Calorien.

23. Januar. Gewicht 83,8 kg. Morgens: Thee 400 ccm. Mittags: 130 g Kartoffeln, 100 g Fisch, 225 ccm Bouillonsuppe. Abends: 70 g Schrippe, 65 g Brot, dünn mit Butter bestrichen, 500 ccm Kaffee, rund 700 Calorien.

24. Januar. Körpergewicht 83 kg. 1. Frühstück: 500 ccm Kaffee, 70 g Schrippe. 2. Frühstück: 70 g Schrippe, 10 g Butter, 50 g Käse. Mittagbrot: 200 g Salzkartoffeln, 100 g Kalbfleisch. Abendbrot: 70 g Schrippe, 60 g Brot, dünn mit Butter bestrichen. Ich rechne 1200 Calorien.

25. Januar. Frühstück: 480 ccm Kaffee, 20 ccm Milch, 70 g Schrippe. Mittagbrot: 120 g Kartoffeln, 60 g Fleisch. Nachmittags: 500 g Kaffee, 20 g Milch, 70 g Schrippe, 10 g Butter. Abends: 300 ccm Thee, 250 ccm Selters, 70 g Brot, dünn mit Butter. Etwa 700 Calorien. Zum Schluss 83,7 kg (am 21. 83,7 kg).

Ich könnte diese Liste noch sehr viel weiter aufführen. Im Allgemeinen ist wohl monatelang, bei von der Kranken frei gewählter Kost, nicht mehr gegessen worden. Da ihr gar kein Zwang auferlegt wurde und sie nur den einen, geradezu leidenschaftlichen Wunsch hatte, abzunehmen, ist an der Richtigkeit der Zahlen nicht zu zweifeln. Die Kranke ging ziemlich viel herum. Es ist nicht zu leugnen, dass zu Zeiten deutliche Gewichtsabnahmen bei dieser Kost erfolgten. So hat sie vom 2. 10. bis 20. 11. von 91 bis 85 kg abgenommen und vom 16. 1. bis 3. 2. von 87,2 bis auf 83,3 kg, beide Male in der Zwischenzeit allerdings noch eine Angina durchgemacht mit Temperaturen bis über 39°.

1) Nach 24stündigem Hungern.



1. Versuche im grossen Respirationsapparat.

Die Patientin wurde am 21. 1. von 11 Uhr Vormittags bis 3 Uhr Nachmittags untersucht, nachdem sie am 20. 1. um 2 Uhr die letzte Mahlzeit zu sich genommen hatte. Sie schied 29,6 g Kohlenstoff in dieser Zeit aus, d. h. 7,4 g pro Stunde, 177,6 g in 24 Stunden. Während der Zeit wurden 550 ccm Urin gelassen, darin 2,48 g Stickstoff und 1,90 g Kohlenstoff, d. h. 11,4 g Kohlenstoff in 24 Stunden im Harn und 14,88 g Stickstoff. Mit den Correcturen für Hungerkoth gerechnet wie bei der Pat. P., erhalte ich für 24 Stunden einen Calorienumsatz von **2195 Calorien** und zwar Eiweisscalorien 393, sogenannte Fettcalorien 1802. Der nächste Versuch wurde ausgeführt am 31. 1. von 2—6 Uhr Nachmittags, nachdem am 30. 1. um 6 Uhr Abends die letzte Mahlzeit genossen war. Kohlenstoff in 4 Stunden 25,92; pro Stunde 6,48 g in 24 Stunden 155,5 g. — Urin 500 ccm, darin Stickstoff 2,36, Kohlenstoff 1,65, also in 24 Stunden 14,2 g Stickstoff und 9,9 g Kohlenstoff. Das würde ergeben einen **Calorienumsatz von 1900,** darunter Eiweisscalorien 374, Fettcalorien 1526, berechnet auf **1 qm Oberfläche erhalte ich im I. Versuch 930,5, im II. 805,4 Calorien.**

Es lässt sich nicht leugnen, dass 4 Stunden-Versuche im Voit-Pettenkofer'schen Respirationsapparate in Bezug auf ihre Kürze an der Grenze des Zulässigen stehen und dass die Fehler der Titration für die Kohlensäurebestimmung entsprechend grössere sind als in 8 oder gar 24 Stunden-Versuchen. Immerhin zeigt uns der Vergleich mit den Werthen bei der Pat. P., dass die Zahlen gewiss verwerthbar sind, wenn ich auch aus den Differenzen zwischen beiden Versuchen 1900 und 2200 Calorien wegen der kurzen Versuchsdauer keine Schlüsse in irgend einer Richtung ziehen werde.

4-Stunden-Versuch im Voit-Pettenkofer-Apparat.

Bemerkungen	Gesammt-Cal.-Umsatz	davon		Calorien pro qm
		Eiweiss-Cal.	Fett-Cal.	
21—25 Hunger-Stunden .	2195	393	1802	930.5
20—24 Hunger-Stunden .	1900	374	1526	805,4

2 Versuche mit der Zuntz-Methode.

Es lag mir endlich an Vergleichen meiner Ruhewerthe im Voit-Pettenkofer-Apparate mit den eigentlichen Ruhe-Nüchtern-Werthen im Sinne von Zuntz. Die Patientin liess sich auch nach ihrer Entlassung bestimmen, am Zuntz'schen Respirationsapparate einige Versuche an sich machen zu lassen. Sie ruhte sich erst etwa $^1/_2$ Stunde auf einem Ruhebette aus und erst dann wurden die Versuche ausgeführt. Es sind nur wenige Versuche vorgenommen, die noch weiter ergänzt werden sollen. Ich möchte deshalb die vorhandenen an dieser Stelle nur mit einigem Vorbehalt geben. Die gute Uebereinstimmung unter einander berechtigt mich aber doch, sie hier zu bringen. Der eine Versuch vom 12. 4. 08 ist ein Ruhe-Nüchtern-Versuch, 22 Stunden vorher, am



Versuche mit dem Zuntz-Geppert'schen Respirationsapparat.

	11. 4. 1908 5 Stunden nach einer Mahlzeit	12. 4. 1908 22 Stunden nach einer Mahlzeit
ccm Minuten Werth O_2 . .	211,8 ccm	215,1 ccm
ccm Minuten Werth CO_2 .	171,8 ccm	154,9 ccm
Resp.-Q.	0,8	0,72
Stunden g Werth CO_2 . .	20,62 g	18,59 g
pro 24 Stunden	494 g	464,0 g
C in 24 Stunden	135 g	121,7 g
Cal. per 24 Stunden . . .	1461 Cal.	1484 Cal.
Cal. per Kilogramm . . .	17,4	17,7
Cal. per Quadratmeter . .	619,3	629,1

(84 kg Gewicht, nach Meeh 2,36 qm Oberfläche.)

Mittag des voraufgegangenen Tages, war eine eiweissreiche Mahlzeit, 250 g Schabefleisch, verzehrt worden. Der Versuch dauerte 10 Minuten, die Minutenwerthe in Cubikcentimeter sind Sauerstoff 215,1, Kohlensäure 154,9, der respiratorische Quotient 0,72.

Der andere Versuch vom 11. 4. 08 wurde 5 Stunden nach jener Mahlzeit durchgeführt, dauerte ebenfalls 10 Minuten. An Minutenwerthen finde ich Sauerstoff 211,8, Kohlensäure 171,8, respiratorischer Quotient 0,81.

Ich habe in der üblichen Weise diese Cubikcentimeter-Minutenwerthe in Stunden-Gram-Werthe umgerechnet und weiter die ausgeschiedene CO_2 und damit auch den Kohlenstoff für 24 Stunden berechnet. Letzteres lediglich, um einen nur ganz groben Vergleich mit den Werthen der Voit-Pettenkofer-Versuche zu haben.

Ferner findet sich in der beigegebenen Tabelle ausgerechnet der Calorienumsatz für 24 Stunden aus dem Sauerstoffverbrauch (O_2-Minuten-Werth multiplicirt mit dem Factor 690). Die Zahl ist ausserdem noch auf das Kilogewicht und die Oberfläche bezogen worden.

Es ist nicht daran zu denken, dass diese Art der Berechnung auch nur annähernd dem wahren Calorienumsatz entspricht. Die Zahlen bezwecken nur das eine, zu zeigen, dass der Ruhe-Nüchtern-Werth entschieden erheblich niedriger liegt als die im Ruhe-Versuch bei Nüchternheit im grossen Respirationsapparate erhaltenen Werthe. Im Uebrigen kommt es mir im Wesentlichen auf die Versuche im grossen Apparat an, diese dagegen haben nur ganz untergeordnete Bedeutung.

Wir sehen auch hier keine Steigerung nach Nahrungsaufnahme ähnlich wie bei der Patientin P. So wenig auf einen Einzelversuch zu geben sein mag, die Werthe beider Versuche (629 und 619 Calorien pro Quadratmeter) bezüglich die Sauerstoff-Cubikcentimeter-Minutenwerthe liegen so nahe bei einander, dass sie vielleicht doch in diesem Sinne gedeutet werden dürfen.

Man vergleiche die Werthe mit der Tabelle, die Magnus-Levy (16) in Noorden's Handbuch auf S. 280 giebt. Man wird sie pro Quadratmeter Oberfläche tiefer finden, als die dort zusammengestellten. Es sei



nochmals betont, dass die beiden Versuche nur einem Vergleich mit den 4 und 8 Stunden-Versuchen dienen sollen, in welchem Sinne, wird die später folgende Discussion der Resultate ergeben.

C.

Wie wir später sehen werden, genügt das bis hierher dargelegte Zahlenmaterial noch nicht, das Problem der constitutionellen Fettsucht einwandsfrei in bejahendem Sinne zu entscheiden.

Ich habe deshalb einige Monate später in jüngster Zeit bei der Patientin L. und einer weiteren Kranken (W.) die Versuche von Neuem aufgenommen. Es schien mir denn doch der 24 stündige Gesammtumsatz bei einer annähernd zureichenden Kost den verlässigsten Maassstab abzugeben.

Von der Kranken W. habe ich aus der Krankengeschichte zu berichten:

Sie ist 33 Jahre alt, die Frau eines Gürtlers. Die Mutter der Patientin ist recht corpulent, aber nicht in dem Maasse wie die Kranke selbst. Andere Anhaltspunkte in Bezug auf Heredität bietet ihre Familie nicht.

Patientin will „schon immer", seit frühester Kindheit auffallend dick gewesen sein. Allmählich ist es immer schlimmer geworden, bis vor $1^1/_2$ Jahren. Patientin führt schon seit langem eine sitzende Lebensweise. Sie näht viel an der Nähmaschine. Sie hat sich stets wenig Bewegung im Freien gemacht.

Schon seit Langem bevorzugt sie kaltes Essen bis auf den Kaffee, den sie in grossen Mengen heiss zu trinken gewohnt ist. Seit Januar 1908 hat sie sich nach ihrer Angabe wie folgt ernährt:

Morgens 2 Tassen Kaffee mit wenig Milch. Um 11 Uhr eine mit Butter bestrichene Schrippe mit Wurst. Um 2 Uhr eine Schrippe mit Butter und eine Tasse Kaffee, desgl. um 7 Uhr. Patientin will bei dieser Kost nicht abgenommen haben.

Seit 1902 leidet sie beim Treppensteigen und schnellen Gehen an Athemnoth, im letzten Halbjahr ist dies besonders stark geworden, sie verspürt auch Herzklopfen. Ab und zu ein wenig geschwollene Füsse. der Patientin wird im Mai eine Schilddrüsencur verordnet, täglich 1 bis 2 Tabletten. Trotz der gleichen oben geschilderten Diät nimmt das Körpergewicht vom 27. Mai bis 22. Juni von 94 auf 94,3 kg zu. Aussetzen der Schilddrüsenmedication.

Menstruation meist unregelmässig. Aus dem Status ist ausser dem hochgradig entwickelten Fettpolster nur hervorzuheben die recht leisen Herztöne an der Herzspitze, der erste Ton etwas dumpf, der zweite Pulmonalton leicht accentuirt, der Herzspitzenstoss nicht zu tasten, keine Oedeme.

Die Versuche wurden ganz analog angestellt, wie bei dem Patienten M., nur ist zu betonen, dass beide Patientinnen sich länger im Bett aufhielten und überhaupt wohl etwas ruhiger verhielten wie dieser.



Pat. „L.“ **N-Ausscheidung im Harn.**

Datum	Von — bis	Stundenzahl	Urinmenge	N	Auf 24 Stunden berechnet N	
Juli						
8.—9.	8 bis 8 früh	24	1280	→	9,53	—
9.—10.	„	24	1195	—	8,43	—
10.—13.	„	3 × 24	750	—	8,41	—
			650	—		
			900	—		
13.—14.	„	24	640	—	8,87	—
14.—15.	„	24	835	—	**7,62** L. I.	—
15.—17.	„	2 × 24	2280	—	10,23	83 kg
17.—18	„	24	1135	—	**11,57** L. II.	—
18.—19.	„	24	1230	—	11,44	—
19.—20.	„	24	1175	—	12,66	—
25.—28.	8 früh bis 8 früh	4 × 24	—	42,28	10,57	—
31.—1.	8 bis 6,30 früh	22 St. 30 Min.	1075	8,82	9,41	—
August						
1.—2.	6,30 bis 6,30 früh	24	1885	—	**11,93** L. III.	—
2.—3.	6,30 bis 10,40	28	865	7,29	6,25	82 kg
3.—4.	10,40 bis 10,40	24	1745	—	**11,92** L. IV.	—
4.—5.	10,40 bis 8 früh	21 St. 20 Min.	915	7,79	8,77	—
5.—6.	8 bis 8 früh	24	985	—	8,99	—

Pat. „W.“ I. Periode.

Nahrung, täglich annähernd: Milch 250 g, Kaffee 1000, Schrippen 150, Wurst 35, Butter 30. — Körpergewicht: 88,2—88,5 kg.

Datum	Urin gesammelt von — bis	Stundenzahl	Urinmenge	N	Auf 24 Stunden berechnet	
Juli						
13.—15.	8 a. m. bis 3,45 p. m.	56	1325	10,13	4,34	—
15.—16.	3,45 p. m. bis 3,45 p. m.	24	735	—	**5,19** W. III.	—
16.—18.	3,45 p. m. bis 8 a. m.	40 St. 30 Min.	1205	6,82	4,08	—
18.—19.	8 a. m. bis 8 a. m.	24	470	—	4,13	—
19.—20.	8 a. m. bis 8 a. m.	24	840	—	4,77	—

II. Periode.

Nahrung, täglich annähernd: Milch 250 g, Kaffee 1000, Schrippen 150, Wurst 65, Butter 60, Kalbfleisch 70, Gemüse 70. — Körpergewicht: 88,1—86 kg.

Datum	Urin gesammelt von — bis	Stundenzahl	Urinmenge	N	Auf 24 Stunden berechnet	
Juli						
24.—25.	10 a. m. bis 10 a. m.	24	1020	—	7,57	—
25.—26.	10 a. m. bis 8 a. m.	22 } 46	1615	15,73	8,21	—
26.—27.	8 a. m. bis 8 a. m.	24 }				—
28.—29.	10 a. m. bis 10 a. m.	24	600	—	**7,31** W. IV.	—
29.—30.	10 a. m. bis 6,30 a. m.	20 St. 30 Min.	185	7,24	8,40	—
30.—31.	6,30 a. m. bis 6,30 a. m.	24	400	—	**5,45** W. V.	—

„L.“ Nahrungsberechnung der Pat. „L.“ (24 Std. Versuche).

	L. I	L. II	L. III	L. IV
Milch	550 g	900 g	1000 g	1280 g
Schrippen	175	175	220	225
Wurst	40	70	70	100
Butter	50	60	60	80
Kalbfleisch	80	70	70	70
Kartoffelpurée	200	168	200	200
Nahrungspulver (fettfrei in Gramm)	238,3	284,0	301,0	371,2
Asche	5,3	11,53	7,2	8,4
N.	10,54	13,87	13,10	16,25
C.	99,20	120.2	136,58	148.9
Aetherextract = Fett in Gramm	90,4	106.9	118,1	154,5
C.	65.9	74.1	78.9	106,3
Gesammt-C.	165.1	194,3	215.4	255,2
Eiweiss (N . 6,25)	65,9	86,7	81,9	101,6
Kohlehydrate (berechnet aus d. Differenz)	167,1	186,0	212,0	261,0
Fett	90,4	106,9	118,1	154,5
Calorien aus Eiweiss	270,0	355,4	343,4	416,3
Calorien aus Kohlehydraten	685,1	762.6	869,2	1070,1
Calorien aus Fett	841,1	994,2	1098,3	1437,2
Summe der Calorien	**1796,0**	**2112,0**	**2311,0**	**2923,6**

„W.“ Nahrungsberechnung der Pat. „W.“.

	W. III	W. IV	W. V
Milch	400 g	250 g	130 g
Kaffee	1500	1000	500
Schrippen	210	145	20
Wurst	70	65	10
Butter	80	60	15
Kalbfleisch	—	70	—
Schabefleisch	70	—	—
Kohlrabi	—	70	—
Nahrungspulver (fettfrei in Gramm)	231,5	260,0	23,3
Asche	5,3	—	1,18
N.	10,68	11,57	1,24
C.	96,38	105,2	14,0
Aetherextract = Fett in Gramm	128,62	98,61	25,62
C.	83,57	71,29	17.8
Gesammt-C.	179,95	176,49	31,8
Eiweiss (N . 6,25)	66,75	72,31	7,75
Kohlehydrate (berechnet aus d. Differenz)	159,45	182.0	14,4
Fett	128,62	98,61	25,62
Calorien aus Eiweiss	273,5	296,5	31,8
Calorien aus Kohlehydraten	552,7	746,2	59,0
Calorien aus Fett	1196,2	917,1	238,3
Summe der Calorien	**2022,4**	**1959,8**	**329,1**

Es dürfen aber die Versuche nicht aufgefasst werden als bei strenger Bettruhe angestellt, oder gar vergleichbar mit solchen Versuchen bei beabsichtigter Ausschaltung jeder Muskelbewegung, etwa im Sinne der Ruhe-Nüchtern-Versuche der Zuntz-Schule.

Es gelang nicht in dem Maasse beide Kranken zu so gleichmässiger Nahrungsaufnahme zu bewegen, wie den Patienten M. Während an den Versuchstagen selbst mit Erfolg darauf gedrungen wurde, dass die Kranken auch wirklich das verzehrten, was ihnen zugewogen wurde, geschah es dazwischen, und gerade bisweilen an dem einem Respirationsversuche folgenden Tage, dass die Kranken nicht unwesentlich weniger verzehrten. Das ist meines Erachtens der Grund, dass die Stickstoffmengen, z. B. am Tage nach dem Versuche „L. III" oder „L. IV" wesentlich niedriger sind als am Versuchstage. Immerhin ist eines sicher, dass nicht stets Stickstoffgleichgewicht vor Beginn des Versuches erzielt war. Dass trotzdem dem der Kost entsprechende N in den Ausscheidungen während der Versuchsdauer erscheint, muss zum Mindesten für die Versuche, die Morgens begannen, angenommen werden, zeigte doch gerade Stähelin jüngst wieder, dass die Stickstoffausscheidung schon nach 12 Stunden unter ähnlichen Bedingungen mit Sicherheit als vollendet angesehen werden kann. Auch für die Kohlenstoff-Bilanz bin ich berechtigt dies anzunehmen. Der Versuch „W. III" ist der einzige, der nicht des Morgens seinen Anfang genommen hat. Seine grosse Analogie mit dem Versuche „W. V" giebt mir meines Erachtens auch hier ein Recht, die Bilanzen aus dem 24 Stunden-Versuch zu ziehen, namentlich auch, weil die Stickstoffausscheidung vor und nach dem Versuchstage nicht höher, ja sogar niedriger ist. Sollte ich also für diese Versuche auch nicht in dem Maasse berechtigt sein, eine Aufstellung des gesammten Calorienumsatzes als den thatsächlichen Verhältnissen entsprechend anzusehen, wie bei dem Patienten M., so sind die Zahlen doch vollkommen eindeutig genug das gerade zu demonstriren, worauf es mir ganz besonders ankommt.

Ich gebe zunächst das gesammte Zahlenmaterial wieder, und zwar zunächst die Harn- und Stickstoffausscheidungen für die Kranken „L." und „W." während und in den Zeiten um die Versuche. Siehe die Tabellen der Seite 703. Es folgt auf Seite 704 die Aufstellung der Nahrungsmengen, wie sie an den Versuchstagen genossen wurden mit der Berechnung der Calorien. Ich habe mich nur auf die indirecte Calorienberechnung mittels der Rubner'schen Standardzahlen eingelassen, zeigte mir doch das bis dahin gewonnene Zahlenmaterial, dass diese Berechnungsart genau so verwendbare Resultate giebt, als die directe Berechnung mit der Stohmann'schen Bombe in der Nahrung abzüglich der Bombenwerthe für Harn und Koth. Ebenso habe ich mit demselben Rechte wie Rubner die Kohlehydrate hier nur indirect bestimmt, aus der Differenz des fettfreien Pulvers einerseits und der Summe für Asche und dem aus dem Stickstoff berechneten Eiweiss ($N \times 6{,}25$) andererseits.

Was an Werthen noch fehlt, so vor Allem die Kohlenstoffzahlen, ist des weiteren in den nun folgenden Tabellen über die „Bilanzen" zu

ersehen. Vom Koth wäre noch hier anzuführen, dass von der Patientin „W." zwei, von „L." eine Kothmischung mehrerer Tage bei annähernd gleicher Kost ausgewählt worden ist, und auf 24 Std. bezogen in die Bilanzen eingesetzt wurde. Ich lasse die Bilanzen der Versuche „W." und „L." folgen. Sie lassen am Besten die so verschiedenen Bedingungen übersichtlich erkennen.

24 stündige Bilanzen bei der Patientin L.

L. I. Calorien der Einnahmen 1796.

N der Einnahmen	10,54 g	C der Einnahmen	165,0 g
N im Harn 7,62 N im Koth 1,5 } der Ausgaben	9,12 g	Resp.-C **124,3** Harn-C 5,6 Koth-C 8,0 } der Ausgaben	138,0 g
Bilanz + 1,42 g N		Bilanz + 27,0 g C	

[Berechneter Gesammt-Umsatz ca. **1460** Cal.[1]]

L. II. Calorien der Einnahmen 2112.

N der Einnahmen	13,87 g	C der Einnahmen	194,3 g
N im Harn 11,57 N im Koth 1,5 } der Ausgaben	13,07 g	Resp.-C 180,0 Harn-C 5,88 KothC 8,0 } der Ausgaben	193,9 g
Bilanz + 0,8 g N		Bilanz + 0,4 g C	

[Berechneter Gesammt-Umsatz ca. 2100.]

L. III. Calorien der Einnahmen 2310.

N der Einnahmen	13,10 g	C der Einnahmen	215,0 g
N im Harn 11,93 N im Koth 1,5 } der Ausgaben	13,43 g	Resp.-C 190,4 Harn-C 8.9 Koth-C 8.0 } der Ausgaben	207,3 g
Bilanz — 0,33 g N		Bilanz + 7,7 g C	

[Berechneter Gesammt-Umsatz ca. 2200.]

L. IV. Calorien der Einnahmen 2924.

N der Einnahmen	16,25 g	C der Einnahmen	255.0 g
N im Harn 11.92 N im Koth 1.5 } der Ausgaben	13,42 g	Resp.-C 147,8 Harn-C 10,0 Koth-C 8,0 } der Ausgaben	165,8 g
Bilanz + 2,83 g N		Bilanz + 90,0 g C	

[Berechneter Gesammt-Umsatz ca. 1800.]

24 stündige Bilanzen bei der Patientin W.

W. III. Calorien der Einnahmen 2025.

N der Einnahmen	10,68 g	C der Einnahmen	180,0 g
N im Harn 5,19 N im Koth 0.9 } der Ausgaben	6,1 g	Resp.-C **187,1** Harn-C 4,0 Koth-C 7,2 } der Ausgaben	158,3 g
Bilanz + 4,58 g N		Bilanz + 21,7 g C	

[Berechneter Gesammt-Umsatz **1780**.]

W. IV. Calorien der Einnahmen 1960.

N der Einnahmen	11,57 g	C der Einnahmen	176.5 g
N im Harn 7,31 N im Koth 0,67 } der Ausgaben	7,98 g	Resp.-C 191,7 Harn-C 6,7 Koth-C 7,0 } der Ausgaben	205,4 g
Bilanz + 3,59 g N		Bilanz — 28,9 g C	

[Berechneter Gesammt-Umsatz 2340.]

1) Der Gesammtumsatz ist ganz nach dem beim Myxödem und den anderen Versuchen angewandten Principe berechnet.



W. V. Calorien der Einnahmen 329.

N der Einnahmen		1,24 g	C der Einnahmen		31,8 g
N im Harn 5,45 N im Koth 0,67	der Ausgaben	6,12 g	Resp.-C **138,2** Harn-C 5,2 Koth-C 7,0	der Ausgaben	150,4 g
		Bilanz — 4,48 g N			Bilanz — 118,6 g C

[Berechneter Gesammt-Umsatz **1760**.]

Betrachten wir zunächst die Resultate bei der Patientin „L.", so finden wir in den Versuchen „L. II" und „L. III" ein relativ ausreichendes Nahrungsgleichgewicht, wenigstens ist bei der hier getroffenen Versuchsanordnung ein Stickstoffgleichgewicht von + 0,8 und — 0,3 als vollständig ausreichend anzusehen. Auch eine Kohlenstoffbilanz von + 7,7 liegt wohl noch innerhalb der Fehler. Wir sehen also, dass die Patientin mit einer Calorienzufuhr von 2100 bis 2300 sich ins Gleichgewicht gesetzt hat, ein Werth, der mit den bisher an der Patientin „L." ermittelten Werthen aufs Beste harmonirt. Dabei schied die Patientin in 24 Stunden 180 bis 190 g Kohlenstoff mit der Respiration aus.

Dies geschieht bei einer Stickstoffzufuhr von rund 13—14 g.

Im Versuche „L. IV" waren die Einnahmen wesentlich höher, rund 2900 Calorien und 16 g Stickstoff. Es ist daher das zu Erwartende, das sowohl Stickstoff, wie nicht stickstoffhaltige Substanzen im Körper zum Ansatz verwendet werden. Diese positive Stickstoffbilanz beträgt fast + 3 g, die Kohlenstoffbilanz + 90 g. Rechnen wir diese Bilanzen in der früheren Weise aus, (auf die Ungenauigkeit bei einer Glykogenaufspeicherung wurde ja oben schon hingewiesen), so sind doch in diesem Falle eigentlich mehr Calorien erspart, als dem Umsatze der Versuche „L. I" und „L. III" nach eigentlich zu erwarten war, und dieser stärkeren Einsparung entspricht denn auch die Kohlenstoffausscheidung von nur 147,8 g. Aber ich will auf diese Abweichung, die schliesslich noch immerhin in Berechnungsfehlern und mangelnden Gleichgewichtsverhältnissen ihre Erklärung finden könnte, weiter kein Gewicht legen. Als sehr merkwürdig und ganz aus dem Rahmen des bis jetzt hier Festgestellten fallend, ist der Versuch „L. I" anzusehen. Auf ihn bitte ich zunächst die volle Aufmerksamkeit zu richten. Wir hatten für die Versuche „L. II" und „L. III" soeben erfahren, dass die Kranke bei Zufuhr von 2100—2300 Calorien sich im guten Gleichgewicht, nicht nur Stickstoffgleichgewicht, sondern in einem Gleichgewicht der Gesammtumsetzungen befunden hatte; dieselbe Kranke zeigt wenige Tage zuvor, dass sie mit weit geringeren Calorienmengen auskommen kann, nur 1800 Calorien wurden gereicht und die Kranke befindet sich nicht nur nicht im Gleichgewichte, sondern sie zeigt deutlich die Tendenz auch noch von dieser Nahrungsmenge zu ersparen.

An der Tendenz zum Ersparen ist nicht zu zweifeln, bei nur 165 g Kohlenstoff der Einnahme behält sie im Versuch „L. I" noch zurück, bei 200 g Kohlenstoff der Einnahmen scheidet sie andere Male (Versuch II und III) ca. 185 g aus.

Das Auffallendste von Allem ist hierbei die Menge des Kohlen-



stoffs in den respiratorischen Ausscheidungen. Sie betrug **124,3 g** gegenüber 180 und 190 g der Versuche „L. II" und „L. III"!

Wollte man ähnlich wie früher bei dem Patienten M. den wahren Umsatz aus diesen Zahlen bestimmen, so würde man nur rund 1500 Calorien erhalten. Mag man gegen diese Berechnungsart auch dies und jenes geltend machen, die respiratorische C-Ausscheidung von nur 124,3 g in 24 Stunden ist nicht zu bezweifeln. Vergleichswerthe aus der Literatur werden uns später die Bedeutung dieser Zahl noch deutlicher machen.

Bei alledem bleibt dieser Versuch „L. I" nur ein Versuch und es ist wichtig genug, dass die Versuche an der Kranken W. ihn in bester Weise ergänzen.

Ich möchte mit dem Versuche „W. V" beginnen. Aus einem Gefühl von Unbehagen im Unterleibe, dessen Ursache von den Gynäkologen durch alte Verwachsungen an den Genitalien aufgeklärt wurde, nahm die Kranke bei diesem Versuch V nur sehr geringe Nahrungsmengen zu sich. Ich berechne 330 Calorien mit 1,24 g Stickstoff und 31,8 g Kohlenstoff. Der Werth des Versuches kommt also für die Bilanzaufstellung einem Hungerversuche sehr nahe. Es sind also auch die negativen Bilanzen gross. Für Stickstoff — 4,88, für Kohlenstoff — 118,6. Es würde sich daraus ein Calorienbedarf bezüglich ein Calorienumsatz von 1760 Calorien ergeben. Wichtig ist, dass die Menge des ausgeschiedenen Kohlenstoffs **138,2 g** beträgt.

Der Versuch „W. III" ist aufs Beste vergleichbar mit diesem Versuche „W. V". Die 24 stündige Kohlenstoffausscheidung ist hier genau ebenso gross, **137,1 g.** Eine Calorienzufuhr von rund 2000 giebt dem Körper Veranlassung Calorien zu ersparen, und zwar findet sich eine Retention an Stickstoff von 4,6 g, an Kohlenstoff von 1,7 g, man müsste den Gesammtcalorienumsatz mit **1780** Calorien berechnen, also genau so hoch wie in Versuch „W. V".

Ueberblicken wir in Bezug auf die Stickstoffcurve den vorangehenden Tag und die dem Versuche „W. III" folgenden Tage, so finden wir durchgehends auffallend niedrige Stickstoffwerthe, Werthe von 4—5 g, obwohl am Versuchstage „W. III" 10 g, an den übrigen Tagen jedenfalls doch mehr gereicht wurde, als dieser geringen Stickstoffausscheidung entspricht.

Ich finde also eine Periode mit einer Tendenz zum Eiweissansatz und nach dem Versuche „W. III" zu schliessen, wohl ebenso zum Ansatz der Nichteiweissstoffe, ganz dieselbe Tendenz zu geringem Umsatze sehen wir, wie gesagt, im Versuche „W. V". Dieser Versuch steht nun am Ende einer II. Periode, in welcher die Stickstoffausscheidung entschieden eine höhere war, nach den Aufzeichnungen des Krankenblattes sind auch die Nahrungsmengen im Allgemeinen grössere gewesen, wie in der ersten Periode. Der Versuch „W. IV", der während der Zeit grösserer Nahrungsaufnahme angestellt wurde, zeigt nun ebenfalls noch die Tendenz zur Stickstoffretention, während im Gegentheil die nichtstickstoffhaltigen Substanzen vom Körper eher abgebaut worden sind. Jedenfalls zeigt die Kohlenstoffausscheidung in der Respiration einen wesentlich höheren Werth, den Werth von 192. Eine Kost von rund



2300 Calorien würde hier den Bedarf wohl erst gedeckt haben. In „W. III" und „W. IV" sind fast gleiche Calorienmengen gereicht, für „W. III" ein deutlicher Ueberschuss, für „W. IV" dagegen durchaus nicht. Die Patientinnen W. und L. sind in ihrem Körpergewicht nicht so wesentlich verschieden, dass nicht auch sämmtliche der besprochenen Versuche unter einander vergleichbar wären.

Fassen wir die Resultate noch einmal zusammen, so sehen wir an Tagen mit einer Kohlenstoffausscheidung in der Respiration von 180 bis 192 g einen Bedarf von 2100 bis 2300 Calorien bei vollkommenem Nahrungsgleichgewicht, oder ebenso bei der Tendenz zu Eiweissansatz und geringem Körperfettverlust. Es sind das die Versuche W. IV, L. II und L. III. In directem Gegensatz zu ihnen stehen die Versuche W. V, W. III und L. I. Allen dreien gemeinsam ist eine wesentlich geringere 24 stündige Respirations-Kohlenstoffausscheidung. Sie beträgt **123,3 bis 138,2 g.** Unter ihnen ist ein Hungerversuch, während die beiden anderen Versuche beide positive Bilanzen zeigen, d. h. der Körper hat nicht etwa nur im Hunger seinen Bedarf auf ein Minimum reducirt, er hat mit einer Kost Ersparnisse gemacht die zu Zeiten für ihn gerade nur Erhaltungsdiät, ja selbst Unterernährung bedeutet hatte.

Es ist gar keine Frage, dass die Ergebnisse der Versuche L. II, L. III und W. IV sich ganz in den Rahmen des auch sonst geläufigen einpassen, während wir dagegen sehen werden, dass die Versuche L. I, W. III und W. V dazu im Widerspruch stehen. Mag man die Resultate sich deuten wie man will (ich kann nicht leugnen, dass mir ein Einfluss durch vorhergegangene Ernährungsbedingungen nicht als die einzige Erklärungsmöglichkeit sich aufdrängt), eine periodische Verschiedenheit im Bedarf, die durch äussere Verhältnisse allein ihre Erklärung nicht findet, scheint mir hier demonstrirt. Sie erscheint mir ein wichtiger Befund im Zusammenhang mit all den Ergebnissen auf die in der Einleitung nachdrücklich hingewiesen ist, auf die Ergebnisse von wechselndem Bedarf von R. O. Neumann, auf den geringen Bedarf nicht nur beim Myxödem und verwandten Zuständen, auch bei Inanition, Kachexie, Reconvalescenz (F. Müller, Swenson, Magnus-Levy). Auf die Herabsetzung im acuten Hunger (Benedict) bei chronischer Unterernährung (Falta, Grote, Staehelin) u. s. w.

Auf die Bedeutung der absoluten Höhe dieser Werthe muss ich im Folgenden eingehen, wenn es sich darum handelt, ob eine Herabsetzung bei der Fettsucht hiermit bewiesen ist. Hier nur dieses Rückverweisen auf die Einleitung, da ich auf die Frage des wechselnden Bedarfes zu verschiedenen Zeiten im Rahmen dieser Schrift, nicht weiter eingehen will.

Allgemeine Discussion der Versuche an Fettsüchtigen.

I. Discussion der Anamnese.

Der Patient M. war seines Zeichens Brauer, hat als solcher stets 5—6 Liter Bier am Tage getrunken, ausserdem noch reichlich feste Nahrung genossen. Also schon nach der Anamnese ein Mann, der entschieden, absolut genommen, zu viel Calorien zugeführt hat. Dazu sein

Phlegma, wie es ja zusammen mit der gutmüthigen Freundlichkeit das klassische Temperament der „fetten Leute“ ist. Schon in diesem Aeusserlichen erinnert er an den fettsüchtigen Knaben Rubner's (2), von dem dieser z. B. anführt: „Es scheint sich um ein von Jugend auf etwas träges und ruhiges Kind gehandelt zu haben“, und „er war ferner, wie man annimmt, ein starker Esser“. So oberflächlich eine ärztliche Betrachtungsweise sein mag, die auf solche Schätzungen Schlüsse aufbaut, Individuen, wie mein Patient M. oder ähnliche würden nach ihrer ganzen Eigenart nicht so leicht den beobachtenden Arzt auf die Idee gebracht haben, in der Fettsucht constitutionelle Momente zu suchen, derart, wie sie Eingangs auseinandergesetzt wurden.

Solche Fälle sind ja klinisch geradezu Typen für Mastfettsucht. Kommt noch dazu, dass wir für die letzten Monate nichts von einer rapiden Zunahme des Körpergewichts hören, dass also anscheinend die Tendenz zur Mast während der Zeitperiode, in der der Kranke untersucht wurde, fehlte.

Einen Gegensatz hierzu bietet die klinische Betrachtung der Patientin L. In der Ascendenz, bei den Verwandten mütterlicherseits, ist Fettsucht vorhanden. In den letzten Jahren hat die Fettsucht ganz besonders zugenommen, namentlich aber, obwohl die Kranke erfüllt ist vom intensiven Wunsche abzunehmen und ihre ohnehin nicht grosse Esslust nicht befriedigt, es gelingt ihr nicht oder kaum, wesentlich abzunehmen.

Die Patientinnen P. und W. stehen in diesem Typus anscheinend zwischen beiden Extremen, gehören jedoch schon anamnestisch eher zum Typus der Patientin L.

Ich möchte mit diesem Hinweis auf das Allgemeine der Anamnese ja nicht missverstanden werden. Es ist unendlich oft betont worden, wie trügerisch solche ärztliche oder, beinahe richtiger gesagt, laienhafte Betrachtungsweise für die Lösung eines so schwerwiegenden Problems ist, wie wenig wir anfangen können mit Angaben, wie „viel“ oder „wenig“ essen, wie die Grösse beruflicher Muskelleistungen kaum zu schätzen ist, und vieles andere mehr. Ich meine, die lange Reihe von Zahlen, die ich mich beizubringen bemüht habe, beweist am besten, dass auch ich nur aus Zahlen deduciren will. Trotzdem sollte man nur unter den Fällen, die anamnestisch aussehen nach constitutioneller Fettsucht, überhaupt die Hoffnung haben, einmal einen Kranken zu finden, bei dem die Störung, die hypothetisch angenommen wird, so mächtig sein könnte, dass der verlangte Beweis geführt werden kann. Noorden (14) hat das klar und einfach betont und uns, wie wir sahen, auf solche klinisch besonders eklatanten Beispiele hingewiesen. Aber gerade in der Literatur derjenigen Fälle, die mit der Zuntz'schen oder auch anderer Methodik untersucht sind, begegnen uns nicht selten, solche Kranke, bei denen nach der Anamnese an constitutionelle Fettsucht von vornherein nicht zu denken ist.

II. Discussion der klinischen Beurtheilung.

Ein zweiter, noch wichtigerer Hinweis als die Anamnese ist gegeben in der Beachtung der Kost, die nach freier Wahl genommen wird;



sie sagt, genügend lange durchgeführt, in Verbindung mit Körpergewichtsbestimmungen, entschieden sehr Wesentliches aus. Rubner betont es mit Nachdruck, und Auffallendes genug, ich verweise nur auf die Beobachtungen von Noorden (14), Salomon (15) u. Schwenkebecher (32), liegt in dieser Beziehung vor. Sehe ich meine Patienten von diesem Gesichtspunkt aus an, so ist zu sagen, der Patient M. wählte sich nach freier Wahl, trotz des Wunsches, abzunehmen, eine Kost, die auch mit Rücksicht auf das hohe Körpergewicht doch reich an Calorien erscheint, zumal wir das Gewicht an Fett nicht voll in Rechnung zu setzen berechtigt sind. Die Patientin L. mag ja energischer in ihrem Wunsche, entfettet zu werden, gewesen sein. Jedenfalls ist ihre freigewählte Kost, aus deren Bestimmung ich einige Tage angeführt habe, ungleich ärmer an Calorien. Beides passt zu den anamnestischen Angaben der Kranken, nach denen der eine ein starker, die andere ein sehr schwacher Esser gewesen ist.

Bei allen Kranken handelt es sich um eine universelle Fettsucht; namentlich beim Manne ist die Fettablagerung am Bauche besonders hochgradig ausgesprochen. Ein gradezu monströser Grad von Adipositát besteht bei keinem, am wenigsten bei der Patientin L. Dass bei der Kranken P. eine Mitralinsufficienz, dass bei den anderen Kranken leichte Grade von Herzmuskelinsufficienz vorgelegen haben, berücksichtige ich nicht. Weder auf die Körpergewichtsdifferenzen, noch auf Wasserretentionen, die bei der Wasserbilanz zum Ausdruck gekommen wären, ist ein wesentliches Gewicht bei den Stoffwechselbilanzen von mir gelegt worden. Um schwere Störungen des Circulationsapparates hat es sich bei keinem der drei gehandelt und die Oedeme der Patientin P. waren, wenn überhaupt nachweisbar, als leichteste Schwellungen am unteren Drittel des Unterschenkels vorhanden.

Ich möchte, so selbstverständlich es sein mag, doch mit allem Nachdruck auf den Irrthum hinweisen, dass ein Theil der Forscher, die eine constitutionelle Fettsucht anzunehmen geneigt sind, glauben, sie am ehesten bei den monströsen Formen zu finden und bei den leichten Graden von Adipositát sie viel weniger suchen. Dafür liegt nun wirklich ein Grund nicht mehr vor, sobald man den Standpunkt naiver Betrachtung verlassen hat, sobald es nicht mehr das Staunen vor den Fettmassen ist, was den Gedanken an die Herabsetzung der Verbrennung wachruft. Ja, es ist durchaus denkbar, bei Leuten mit ganz normal entwickeltem Panniculus adiposus, die höchstens aus Erfahrung wissen, dass sie zum Dickwerden neigen, eine constitutionelle Fettsucht zu demonstriren. Während andererseits jedes Mastschwein oder jede gemästete Gans uns beweist, dass höchste, die Gesundheit vernichtende Grade von Fettsucht in tausenden von Fällen täglich experimentell erzeugt werden können, ohne dass besondere Anlagen vorhanden zu sein brauchen. (Es werden weibliche Schweine und ebenso Gänse im Allgemeinen nicht castrirt, ja Landwirthe sagten mir, dass castrirte Thiere durchaus nicht leichter zu mästen sind wie andere; es geschieht das mehr, weil der Geschmack des Fleisches durch die Castration eine Aenderung erfahren soll.)

Auch meine Fälle zeigen, dass gerade der Fettleibigste unter den

drei Kranken für eine herabgesetzte Calorienproduction schon gar nicht in Frage kommt. Das Gleiche habe ich bei mehreren monströsen Fettsüchtigen, deren Nahrungsaufnahme durch längere Zeit approximativ bestimmt wurde, festgestellt und sie gerade deshalb zu genauen Stoffwechselversuchen gar nicht erst herangezogen.

III. Discussion der Bilanzen.

Die Versuche bei genau bestimmter Kost sollten nach Möglichkeit so eingerichtet sein, dass die Patienten sich im Stoffgleichgewicht befanden und nicht überernährt wurden. Weist ja Rubner mit Nachdruck darauf hin, dass über den Calorienumsatz nichts Zuverlässiges auszusagen ist, sobald eine Ueberernährung stattfindet. Die Ueberernährung führt ja nicht nur zum Ansatz, sie steigert beim Menschen den Calorienumsatz in einer Weise, die bei gemischter Kost schwer richtig zu beurtheilen ist (s. o.).

Nun **der Patient M.** befindet sich z. B. in Versuch 1 in vollständig befriedigendem Gleichgewicht der zugeführten und umgesetzten Stoffe. Die Stickstoffbilanz in 24 Stunden beträgt weniger wie 0,7 g Stickstoffverlust, die Kohlenstoffbilanz weniger wie 9,0 g Verlust. Zahlen, die wohl noch in die Fehlerbreite der Berechnungsart fallen dürften. Im Ganzen höchstens 100 Calorien Verlust bei einem Umsatz von 3500 Calorien!

Wenn es auffällt, dass an Versuchen, die sich über Wochen hinziehen, der Patient so ungemein gut vergleichbare Zahlen in Bezug auf den Calorienverbrauch geliefert hat, obwohl die Versuche theils von 8—8 Uhr oder auch von 1—1 und dazwischen durchgeführt wurden, so ist das verständlich, weil auch in den Zwischentagen fast stets, und namentlich 3—4 Tage vor jedem Versuche, fast genau die gleichen Nahrungsquantitäten zu genau denselben Tageszeiten verabfolgt wurden. Ein Beweis, dass sich durch solche Versuchsanordnung auch beim Menschen eine ideale Gleichmässigkeit im Ablauf der Verbrennungsprocesse erzielen lässt. Wenn mitten in der Verdauungsperiode, z. B. des ersten Frühstückes, ein Versuch einsetzt, so schliesst er nach 24 Stunden offenbar in annähernd derselben Phase der Verdauung des nächsten ersten Frühstücks ab.

In den späteren Versuchen (Versuch II—IX) sind die negativen Kohlenstoffbilanzen zwar grössere; sie betragen in 4 Versuchen unter 25, dann aber bis 185 g Kohlenstoff aus Körpersubstanz in 24 Stunden. Nun, die negative Bilanz thut einer Berechnung des Calorienumsatzes lange nicht den Eintrag, wie eine überreiche Zufuhr von Calorien. Auch beim stärksten Körperverlust wird doch noch beim Patienten „M." die grössere Hälfte des Bedarfes durch Calorien der Nahrung gedeckt (Versuch V). Im übrigen nähme ich nach Rubner den Unterschied der Wärmebildung zwischen absolutem Hunger und Nahrungsgleichgewicht mit etwa 8 pCt. Herabsetzung beim Hunger an, wäre das Resultat auch noch verwerthbar.

Die Stickstoffbilanzen schwanken im Falle M. nach der positiven und der negativen Seite. In drei Versuchen ist die Stickstoffausfuhr und Stickstoffeinfuhr genügend vollständig im Gleichgewicht. Daneben



finden wir aber zwei Stickstoffretentionen von 3,6 g (Versuch VII) und gar 5,5 g (Versuch IX), die als Zeichen von Uebererernährung zu deuten wären, ständen nicht deutlich negative Kohlenstoffbilanzen ihnen zur Seite.

Wir können also mit Rücksicht auf Kohlenstoff- und Stickstoffbilanz zusammenfassend sagen, die Versuche sind nicht anzusehen als angestellt bei Nahrungsüberschuss. Mit der oben erwähnten Reserve dürfen wir also Schlüsse aufbauen aus dem von mir berechneten Calorienumsatz. Dies gilt ähnlich von den zwei Versuchen an der **Pat. P.**, die auch als Versuche mit Unterernährung oder höchstens im Nahrungsgleichgewicht anzusehen sind. Genaueres ist darüber nicht auszusagen. Nahm doch die Patientin nach 24 stündigem Hunger eine Mahlzeit zu sich, deren Wirkung 10 Stunden lang beobachtet wurde. Für 24 Stunden hätte diese Nahrung Unterernährung bedeutet, für 10 Stunden genügt sie anscheinend als Erhaltungsdiät; exact lässt sich das bei dieser Form der Versuchsanordnung nicht ausdrücken. Es ist ja erwähnt, wie diese Umrechnung auf 24 Stunden nicht absolute Werthe, aber brauchbare Vergleichswerthe angeben will. Ueber die ganz besonders wichtigen 24-Stunden-Versuche an L. und W. ist bereits oben das Nöthige auseinandergesetzt (s. S. 706—709).

IV. Discussion der Berechnungsart.

In Bezug auf die Berechnungsart des Calorienumsatzes bin ich bemüht gewesen, mich ganz an die Berechnungsart von Rubner zu halten. Sie ist, so weit das anging, nach dem Beispiele ausgeführt, das mir die „Beiträge zur Ernährung im Knabenalter mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht“ an die Hand gegeben haben[1]). Ich lege Werth darauf, zu betonen, dass, was man auch gegen Ungenauigkeiten der Berechnungsart vorbringen möge, die Correcturen unwesentlich sind gegenüber dem Wesentlichen meiner Resultate, ganz in demselben Maasse, wie das auf Rubner's Resultate zutrifft. Dies gilt auch von einer Unzulänglichkeit der Berechnungsart, auf die ich besonders hinweisen will. Ich habe stets, auch bei den Hungerversuchen, die negative Kohlenstoffbilanz, so weit sie nicht auf den Abbau von Körpereiweiss zu beziehen ist, als Einschmelzung von Körperfett berechnet und unberücksichtigt gelassen, die Umsetzung von Glykogen, die ganz gewiss dabei eine recht wesentliche Rolle spielt. Die Zahlen würden, namentlich bei den Hungerversuchen, eine durchaus nicht kleine Aenderung erfahren, wenn die Calorienberechnung das Glykogen berücksichtigen könnte. Der Fehler mag um so grösser sein, je grösser die negative Kohlenstoffbilanz ist. Es wäre also ein Theil des Kohlenstoffwerthes der negativen Bilanz nicht mit dem Factor 12,31 zu multipliciren, der aus dem Kohlenstoff die aus Fett gebildeten Calorien berechnet, sondern mit der Zahl 9,43. Damit fällt aber der Werth für den wahren Umsatz noch niedriger aus,

1) So gut ich weiss, dass von anderer Seite diese Berechnungsart und die dabei üblichen Bezeichnungen bemängelt werden, es schien mir rathsam, mich klar und entschieden an eine Betrachtungsweise des Stoffwechsels zu halten, die bei meiner Methodik die gegebene war und die meiner Ueberzeugung nach consequent ist, mag im Einzelnen auch mancher Werth unsicher, selbst falsch sein.



als der von mir berechnete. Folglich ist für das Problem, zu dessen Lösung ich einen Beitrag liefern will, meine Berechnungsart nur ungünstig, was ich in den Tabellen als „wahren Calorienumsatz" hinstelle, ist eher zu hoch und nicht zu tief. Um so beweisender, wenn ich einen niedrigen Calorienumsatz, z. B. beim Myxödem, finde.

Endlich haben wir noch kurz zu streifen, welchen Einfluss die Lufttemperatur und die Luftfeuchtigkeit im Respirationsapparate auf die von mir erhaltenen Calorienwerthe ausgeübt haben könnten. Bei Steyrer (21) ist zu ersehen, dass die Werthe, namentlich für die Temperatur, durch die günstige Lage des Versuchszimmers kaum je mehr als 3° von einander abweichen, sie lagen allermeist zwischen 18 und 21°. Auch ich kann an meinen Protokollen das bestätigen. Ich weise hier nur noch darauf hin, dass beim Menschen, der im Wesentlichen nach Rubner sich in den Breiten der physikalischen Regulation bewegt, der Einfluss von Temperatur und Luftfeuchtigkeit nicht so wesentlich für die Calorienproduction in Betracht kommen soll. Schon darum, weil die ihn umgebende Temperatur und Feuchtigkeit ja nicht diejenige des Kastens ist, sondern die zwischen Haut und Kleidung. Die Kranken lagen im Bett mit einem Hemd bekleidet, mit einem Laken und einer leichten wollenen Decke zugedeckt. Waren sie auf, so trugen sie die Charitétracht, bestehend aus einem leichten, baumwollenen, waschbaren Stoff, nie haben sie das Gefühl auch nur leichten Frierens oder die Empfindung lästiger Hitze gehabt, sie haben stets in den Grenzen der Behaglichkeit sich befunden.

Der Einfluss der Schilddrüsenverabreichung auf die Fettsucht.

A. Discussion der Latenzperiode.

Bei dem Fall von Myxödem hatten wir gesehen, dass ein Einfluss der Schilddrüse vielleicht vorhanden war. Jedenfalls war in der viertägigen Periode, die sicher frei von jedem Schilddrüseneinfluss sein musste, die Calorienproduction am niedrigsten.

In den Versuchen an der Patientin P. tritt weder im Hunger noch nach Nahrungsaufnahme eine wesentliche Veränderung in der Stickstoffausfuhr oder in der gesammten Calorienproduction ein. Dagegen sehen wir bei dem Kranken M. ungemein deutlich vom Versuch V an einen Einfluss der Schilddrüse im Sinne eines vermehrten Calorienumsatzes. Gegen 3400—3600 Calorien vorher, steigen die Werthe auf 5400 und wenn sie auch später sinken, das Niveau geht nicht mehr unter 4200 herunter, selbst nachdem schon ein paar Tage die Schilddrüsen-Tabletten nicht mehr gereicht wurden. Es handelt sich also um eine Erhöhung von etwa $^1/_4$ bis $^1/_2$ der ursprünglichen Werthe (25—50 pCt.).

Die Versuche am Patienten M. scheinen mir in mehrfacher Hinsicht sehr lehrreich. Sie zeigen deutlich, wie der Einfluss der Schilddrüse nicht sofort einsetzt, sondern in Bezug auf die gesammte Calorienproduction vom 17. 2. bis mindestens nach dem 26. 2., also sicher über 10 Tage, auf sich warten lässt. Erwiesen ist von mir die erste Steigerung am 12. 3., also nach 25 Tagen. Die Mehrzahl der Autoren stimmt darin völlig überein, dass der Einfluss der Thyreoidea auf den



Stoffwechsel erst nach längerer Verabreichung eintritt, nach 2—3 Wochen, um dann wiederum langsam abzunehmen. Der Fall M. ist ein eclatantes Beispiel mehr für diese Beobachtung. Er erklärt damit gleichzeitig, warum im Falle P. ein Einfluss nicht zu erkennen ist, bekam doch die Kranke immer nur am Versuchstage, und da etwa erst einen halben Tag vor Beginn des eigentlichen Versuches, das Mittel. Er war also von mir eine ganz ungeeignete Versuchsanordnung getroffen, deren negatives Ergebniss unsere Erfahrung über den Einfluss der Schilddrüse auf den Stoffumsatz bestätigt. Selbstverständlich besteht die andere Möglichkeit, dass die Patientin überhaupt nicht auf das Mittel reagirt hat, was ja häufig genug vorzukommen scheint.

Bleiben wir bei der Beachtung des Falles M. stehen. Es ist interessant, dass der Organismus offenbar eine ganze Zeit braucht, bis er auf die Verabreichung von Schilddrüsensubstanz mit Erhöhung des Calorienumsatzes reagirt. Es verhält sich hier anders wie mit dem übrigen Einfluss nach Thyreoidea-Zufuhr, z. B. im Experiment nach intravenöser Injection. Da tritt der Vagus-, bezüglich Sympathicus-Einfluss, momentan hervor. Vielleicht wirft gerade dieses Verhalten ein Licht auf die Art der Wirkung der Thyreoidea-Medication und deutet an, dass Verschiebungen in der Regulation einige Zeit brauchen, um sich zu äussern als eine Erhöhung des Niveaus der Calorienproduction. Im Uebrigen möchte ich es hier vermeiden, Stellung zu nehmen zum Problem, ob die Erscheinungen in Verhältnissen der Wärmeregulation oder in anderer Weise ihre Erklärung finden können.

B. Discussion der Erhöhung der Calorienproduction.

Sehr wichtig bleibt eine zweite Feststellung, die aus den Tabellen mit Evidenz hervorgeht. Es geht in meinem Falle die Vermehrung der Calorienproduction nicht auf Kosten des Eiweisses, sie geht mindestens in gleichem Maasse auf Kosten der stickstofffreien Körpersubstanz, ja wenn die Nahrungsverhältnisse richtig getroffen sind, kann **trotz der Steigerung des Calorienumsatzes Stickstoff sogar retinirt werden**. In meinen Versuchen finden sich für diese Behauptung meiner Ansicht nach zwingende Beweise. Ich stelle das Wesentlichste aus den Tabellen, was hierfür in Betracht kommt, zusammen (s. Tabelle S. 716).

Um nur eines herauszugreifen: Patient M. (Versuch II) setzt im Ganzen um 3633 Calorien und ist dabei im Gleichgewicht in Bezug auf die Stickstoffeinfuhr und -Ausfuhr, während er die nicht erhebliche negative Kohlenstoffbilanz von 20,5 g zeigt. Die Kost war also annähernd ausreichend. So verhielt er sich, ehe er Schilddrüse erhielt. In Versuch VIII und IX hat die Schilddrüsenzufuhr seinen Umsatz deutlich, sagen wir rund um 25 pCt. gesteigert, sie beträgt 4500 bis 6400 Calorien, dazu hat der Kranke an Körpergewicht um rund 8 kg eingebüsst. Er bekommt nur etwas weniger Calorien in der Nahrung (Versuch VIII) und statt 20 g C aus Körpersubstanz abzugeben oder sogar wie im Versuch I noch weniger, hat er eine negative Kohlenstoffbilanz von rund 108 g. Trotzdem wird die Stickstoffbilanz nicht ungünstiger, im Gegentheil, während er vorher im Stickstoffgleichgewicht

Bilanzen zur Uebersicht der Schilddrüsenwirkung auf N-Umsatz und Calorienproduction. Patient M.

Laufende No.		N-Bilanz	C-Bilanz	Calorien der Nahrung	Eiweiss-Cal. des Körpers	Fett-Cal. des Körpers	Calorien-Umsatz	
I.	—	— 0,68	— 8,9	3367	— 22,1	— 82,5	3472	—
II.	—	+ 0,55	— 20,5	3377	+ 18,7	— 274,5	3633	—
III.	Tabl.	— 2,2	— 23,2	3347	— 74,5	— 198,2	3620	—
IV.	„	— 1,55	— 23,1	3353	— 52,7	— 222,8	3629	Es beginnt die Steigerung der Calorienproduction:
V.	„	— 1,9	— 185,3	3123	— 64,6	— 2205,9	5394	—
VI.	„	+ 0,56	— 53,7	3968 (Zulage:)	+ 19,0	— 683,2	4632	—
VII.	„	+ 3,62	— 73,9	3271	+ 123,1	— 1053,7	4202	—
VIII.	„	+ 1,86	— 107,6	3262 (Zulage:)	+ 63,2	— 1398,4	4597	—
IX.	„	+ 5,5	— 23,6	4179	+ 187,0	— 508,4	4500	—

war, setzt er nun 2 g Stickstoff an. Wir sehen also und die anderen Versuche der Tabelle sagen im Wesentlichen ganz das Gleiche aus, dass trotz einer erheblichen Körpergewichtsabnahme die Stickstoffsubstanzen zu Zeiten vollkommen geschont werden können, ja, dass bis zu 3 g Stickstoff retinirt werden kann. Ja noch mehr, als ich dem Patienten eine Kohlehydratzulage verabfolgte, wirkte diese erstens in dem Sinne, dass das erhöhte Calorienbedürfniss nunmehr im selben Maasse von der Nahrung gedeckt wurde, wie vor der Epoche der Caloriensteigerung. Die negative Bilanz betrug nur noch 23,5 g, ähnlich wie in den Versuchen II—IV. Zweitens aber, die Zulage wirkte als Eiweissersparung; wir finden die höchste Retention von 5,5 g N, und die niedrigste Harnstickstoffzahl der ganzen 2monatigen Beobachtungszeit.

Damit ist gezeigt, dass eine Steigerung des Calorienumsatzes um 25—50 pCt. durch Schilddrüsenzufuhr herbeigeführt werden kann. Wird diese Steigerung durch Vermehrung stickstofffreien Materials in der Nahrung gedeckt, so kommt es selbst unter Umständen zu erheblicher Stickstoffretention; wird sie nicht gedeckt, aber auch die Nahrungsmenge gegen die Vorzeit nicht eingeschränkt, so braucht in dieser Periode eine Stickstoffeinbusse auch nicht einzutreten. So gut ich weiss, dass die Individuen anscheinend sehr verschieden reagiren, angesichts dieser Erfahrung fragt es sich doch, ob es rathsam ist, wenn man Eiweisseinbusse vermeiden will, die Einschränkung des Kostmaasses mit der Thyreoidea-Zufuhr zu combiniren, wie es wohl regelmässig in der Praxis geschieht. Fürchtet man sich wenigstens so sehr vor dem Stickstoffverluste, so kann man, um diesen zu vermeiden, die Verabfolgung einer vorher zureichenden Kost mit Schilddrüsenzufuhr combiniren und doch eine Einschmelzung von Fett erzielen. Uebrigens ist auch in anderen meiner Versuche, in denen eine Eiweisseinbusse des Körpers hervortritt, namentlich in Versuch V, der Verlust im Vergleich



mit der Fetteinschmelzung ein recht geringer. Vielleicht liegt das daran, dass die gewählte Nahrung relativ eiweissreich gewesen ist. Es findet sich z. B. in Versuch V eine Einbusse an Calorien aus Körperfett von rund 2200, von Körpereiweiss an 220 Calorien, also nur der zehnte Theil der vom Körper herangezogenen Calorien liefernden Materialien war Eiweiss! Ob in der Vorperiode, ähnlich wie in Versuchen von Richter (33) und solchen von Scholz (34), eine Aufspeicherung stickstoffhaltigen Materials stattgefunden hatte, bleibt dahingestellt.

C. Discussion des N-Umsatzes.

Das **Verhalten des Stickstoffstoffwechsels** weicht von der Mehrzahl der bisher bei Schilddrüsenmedication vorliegenden Beobachtungen ab. Es ist aber darauf hinzuweisen, dass die meisten Beobachtungen an Fettsüchtigen angestellt sind bei einer Kost, die erheblich unter dem ursprünglichen Nahrungsbedarf lag [nur ein Versuch Zinn's (35) bildet eine Ausnahme), und dass trotz dieser Kost auch die anderen Autoren constatiren, dass die Stickstoffeinbusse beim Fetten eher geringer ist als beim Normalen. Magnus-Levy (16), der all' diese Befunde in Noorden's Handbuch kritisch zusammenstellt und dem ich hier im Hinblick auf die Literatur im Wesentlichen folge, sagt in diesem Sinne, dass die Fettleibigen, „ebenso wie gegen andere den Eiweissbestand schädigende Einflüsse, auch gegen die Wirkung der Schilddrüsenzufuhr verhältnissmässig besser geschützt sind, als Personen mit weniger reichlichen Reserven".

Immerhin bleibt eine ansehnliche Retention von Stickstoff trotz erhöhten Calorienumsatzes eine bisher bei Thyroidea-Einfluss kaum bekannte Thatsache. Die N-Retention ist allerdings auch bei mir um so stärker, je besser der erhöhte Calorienbedarf durch vermehrte Zufuhr in der Nahrung gedeckt ist, d. h. je weniger der Körper eigenes Material zusetzen muss.

Zeigt sich denn nun an meinem Patienten garnichts von einer Steigerung des Stickstoffumsatzes nach Verabreichung von Thyreoidea-Tabletten? Es liegt bereits Material vor, das in dem Sinne spricht, als wenn Erhöhung des Gesammtumsatzes und Erhöhung des Stickstoffstoffwechsels bis zu einem gewissen Grade unabhängig von einander ablaufen, selbst in dem Maasse unabhängig, dass in einem Falle Stickstoffsteigerungen eintreten, eine Vermehrung der gesammten Calorienproduction aber überhaupt nicht beobachtet wird. Die Verabreichung der Tabletten erfolgte schon vom 17. 2. an, also nach dem Versuche II. Während wir nun im Versuch I und II so gut wie völliges Stickstoffgleichgewicht sehen (eine negative Bilanz von 0,7, eine positive von 0,6), sehen wir hinterher in den Versuchen III, IV und V negative Bilanzen von 1,6, 1,9 und 2,2. Auch die Stickstoffwerthe im Harn an den Tagen vom 17. 2. bis etwa zum 14. 3. 06, also gerade während der Zeit dieser Versuche, sind im Durchschnitt höher als zuvor. Daraus folgt, dass eine Steigerung des Stickstoffumsatzes durch die Schilddrüse wohl stattgefunden hat, dass es aber während dieser Epoche zunächst überhaupt nicht zu einer Vermehrung des gesammten Calorienumsatzes gekommen ist (Versuch III und IV).



Im Versuch V ist noch eine geringe Steigerung der Stickstoffausfuhr vorhanden, dann im Versuch VI ist sie vollständig verschwunden, die Versuche VII, VIII und IX zeigen uns eine Stickstoffretention, während die gesammte Calorienproduction jetzt gesteigert bleibt. Würde man dieses graphisch ausdrücken, so stiege die Curve der Stickstoffausfuhr fast unmittelbar nach Verfütterung der Tabletten an, und sänke gerade zu der Zeit, wo ziemlich steil die Curve der Calorienproduction sich erhöbe. Diese steigt nunmehr an, während die Stickstoffcurve sinkt, selbst unter das Niveau der normalen Ansscheidung (als Zeichen von N-Retention). Ich habe mich so lange bei diesen Verhältnissen aufgehalten, weil die, sit venia verbo, Dissociation beider Curven in meinem Falle lehrreich scheint und vielleicht verstehen lässt die Verhältnisse bei Schilddrüsenzufuhr überhaupt. Meist, so scheint es nach der Literatur, schneiden sich die Curven nicht so steil wie in meinen Versuchen, sondern laufen eine Zeit in gleichem Sinne neben einander, das ist offenbar die Zeit, in der am häufigsten der Stoffumsatz untersucht worden ist. Diese theoretische Anschauungsweise mag dazu dienen, meine Resultate nicht als Gegensatz, sondern als Erweiterung der bisher vorliegenden anzusehen, und bei der Deutung die eiweiss-toxische von der den Calorienumsatz steigernden Componente bei einer therapeutischen Ueberlegung zu trennen, es wird dann, je nach dem Grade der Fettsucht, je nach Art und Zusammensetznng der Kost, je nach Art und Dosirung der Medication, endlich je nach der individuellen Eigenart des Patienten einmal die toxische, ein ander Mal die den Umsatz steigernde Componente in den Vordergrund treten. Mein Fall gehört zu denen, die jedenfalls in hohem Maasse geeignet waren für die Entfettungstherapie mit Schilddrüsensubstanz: Die Tendenz zu Stickstoffverlusten war gering, die Tendenz zu erhöhtem Umsatz gut. Für meine Auffassung finden sich jedenfalls genügend Belege in der Literatur, obwohl nirgends diese Deutung so nahe gelegt wird, wie durch meine Resultate. Es ist übrigens die momentane Erhöhung der Stickstoffausfuhr oft so deutlich, dass geradezu eine Ausschwemmung von Extractivstoffen als Erklärung angenommen worden ist. Sollte andererseits in meinem Falle der voraufgehende Stickstoffverlust als solcher nicht den Anlass dazu geben, dass der Körper hinterher geradezu die Tendenz hat, Stickstoff zu retiniren, analog etwa den Stickstoffretentionen bei einem Typhusreconvalescenten oder ähnlichem?

D. Discussion therapeutischer Folgerungen.

Als praktische Regel, wenn ich, natürlich mit der nöthigen Reserve, verallgemeinern darf, folgt, dass man nicht aus Angst vor Stickstoffverlusten bei einer Schilddrüsencur mit Eiweiss überfüttern soll, dadurch bewirkt man („specifisch dynamische Wirkung“) eine Erhöhung des Calorienumsatzes, die geradezu auch Stickstoffverluste herbeiführen kann. Meine Versuche zeigen, dass auch während der Schilddrüsenwirkung eine Kohlehydratzulage eiweisssparend wirkt (so auch Versuch VI). Es ist Aufgabe einer rationell gewählten Mischung der Kost, die



Stickstoffverluste ganz erheblich einzudämmen. Mag es nicht immer gelingen; dass es gelingen kann, habe ich gezeigt. Es leistet die Schilddrüsenzufuhr in meinem Falle das Gleiche, als wenn ich die Kost um 25—50 pCt. eingeschränkt hätte, für welchen Fall Noorden mit Dapper (36) ja ebenfalls gezeigt hat, dass Stickstoffverluste sich fast ganz verhindern lassen. Ich betone, dass ich an dieser Stelle vollkommen absehe von anderen directen oder indirecten toxischen Einflüssen, namentlich auf nervösem Gebiet, die die Schilddrüse bei der Verabreichung sicherlich oft genug hat und die manchmal eine Contraindication darstellen, bei meinen Kranken spielten sie eine wesentliche Rolle nicht, und bei vorsichtiger, lange fortgesetzter Anwendung, glaube ich, wird in sehr vielen Fällen eine Contraindication in solchem Sinne kaum gegeben sein.

Es kann nicht genug betont werden, dass eine Steigerung des Gesammtcalorienumsatzes vorkommt, ohne dass das Eiweiss wesentlich, d. h. specifisch, geschädigt zu werden braucht. Auch für das Fieber und den Morbus Basedowii und Aehnliches hat es lange genug gebraucht, bis diese Auffassung sich Bahn gebrochen hat. Hat doch das Interesse des internen Klinikers lange Zeit Befriedigung gefunden im Verfolgen des Stickstoffumsatzes mittels der Kjeldahl-Bestimmung, da dem Kliniker das Studium des Umsatzes der stickstofffreien Materialien methodisch verschlossen blieb. Der toxogene Eiweisszerfall wird in seinen rechten Grenzen stets grösste Bedeutung haben, aber manche Stoffe, die früher als Eiweissgifte galten, scheinen „Agentien“ zu sein, die als „Reaction“ eine Erhöhung des Gesammtumsatzes bedingen; dieser wird befriedigt je nach secundären Umständen, das eine Mal mehr durch Einschmelzung stickstoffhaltigen Materiales, das andere Mal durch Heranziehung der Fette und Kohlehydrate. Klarer als die Betrachtung des respiratorischen Quotienten in den Versuchen nach der Methode von Zuntz, giebt uns die gesammte Kohlenstoffbilanz darüber Aufschluss. Die Bestimmung der CO_2 in der Athmung zusammen mit dem Kohlenstoff in Harn und Koth klärt uns darüber besser auf als Schlüsse, die auf den respiratorischen Quotienten aufgebaut werden. Dafür hoffe ich einen Beitrag im Sinne der Arbeiten Rubner's erbracht zu haben.

Die Maasseinheit für den Calorienumsatz.

Betrachten wir nunmehr endlich die Grösse des Umsatzes bei unseren Fettsüchtigen. Das ist es ja, was in letzter Linie die Antwort geben muss auf die Kernfrage der Lehre einer constitutionellen Fettsucht.

Das Problem einer Herabsetzung des Umsatzes bietet für die Fettsucht in seiner Lösung deshalb meist grössere Schwierigkeiten, als etwa für das Myxödem und Zustände von chronischer Unterernährung, weil man sich gerade hier über die Einheit am wenigsten einig ist, auf die der Calorienumsatz bezogen werden könnte. Die Beziehung auf eine Maasseinheit scheint aber die Voraussetzung eines möglichen Vergleiches. Der Vergleich zwischen 1 kg eines Normalen und eines Fettsüchtigen ist unsinnig, das ist längst bekannt, und ohne Weiteres einleuchtend, wenn man z. B. an die wechselnde Zusammensetzung eines Kilogramms Mensch



in Bezug auf die Menge an Eiweissgewebe und den relativ todten Ballast des Fettgewebes denkt. Daraus ging wie von selbst der Wunsch hervor, wirklich auf 1 kg lebender Substanz mit Ausschluss des Fettballastes die Vergleiche zu beziehen. Rechnerisch sind solche Versuche zwar ausgeführt worden, aber ganz abgesehen von der höchst ungenauen Schätzung ist es kaum das Richtige, sich vorzustellen, dass die Grösse des Calorienumsatzes abhängt von der Menge der sogenannten lebenden Substanz. „Nicht die Organmasse bedingt den Energieumsatz", ebensowenig wie etwa die Grösse der Nahrungszufuhr. Mögen beide Dinge ihren Einfluss üben als Factoren, die auch in Betracht kommen, seit Rubner's Arbeiten könnte sich jeder überzeugen lassen, dass die lebende Organmasse den verschiedensten Kraftumsatz in der Zeiteinheit zu leisten im Stande ist, je nach den Anforderungen, die an sie gestellt werden. Was an Anforderungen in der Ruhe an sie herantritt, das ist im Wesentlichen proportional der Körperoberfläche, und selbst dort, wo durch complicirtere, z. B. culturelle Anpassung dieser Zusammenhang kein unmittelbarer mehr ist, gilt das Oberflächengesetz Rubner's. Mit exacter Methodik, zunächst bewiesen für ausgewachsene Hunde verschiedenster Grösse, fand es seine Bestätigung an Menschen aller Altersstufen. Für mich aber ist es von ganz besonderer Wichtigkeit, dass Rubner gerade auch für den Vergleich der Fettleibigen mit den Normalen es bewiesen hat, dass der Umsatz nach der Oberfläche und nicht etwa nach dem Körpergewicht abzüglich des Fettballastes sich richtet, man vergleiche die eingehende und überzeugende Deduction in den „Beitr. z. Ernähr. im Knabenalter" u. s. w. S. 44 u. ff. Ich habe deshalb als vernünftigsten Maassstab für die Beurtheilung des Stoffumsatzes des myxödematösen Kindes nur diesen ernsthaft verwerthet. Es ist merkwürdig, dass in der Pädiatrie noch immer fast ausschliesslich mit dem Kilogramm als Maass für das Calorienbedürfniss gerechnet wird.

Die Bestimmung der Oberfläche bietet methodisch freilich speciell für die Fettsucht gewisse Schwierigkeiten. Die neuere Zeit hat aber Mittel und Wege an die Hand gegeben, die Oberflächenbestimmung am Menschen befriedigender zu lösen als bisher, ich bedaure, nur theilweise diesen Errungenschaften gefolgt zu sein, liegt doch ein grosser Theil meiner Versuche länger als 2 Jahre zurück.

Die Bestimmung der Oberfläche nach der bisher üblichen Formel Meeh's (37) hat den einen unleugbaren Vortheil, dass alle Angaben der Literatur, sofern nur das Gewicht der Versuchsindividuen bekannt ist, sich noch nachträglich auf die Flächeneinheit umrechnen lassen. Auch ich musste in den Tabellen noch vorwiegend nach dieser Formel rechnen. Als Constante für den Menschen gilt die Zahl 12,3. Sie ist zu multipliciren mit der $\sqrt[3]{\text{Körp.-Gew.}^2}$ Uebrigens schreibt man diese Formel weit vernünftiger $K.\sqrt[3]{P^2}$ (wobei $K =$ Constante, $P =$ Gewicht) oder $K.P^{\frac{2}{3}}$. Die Formel ist recht ungenau; bei hohen Graden von

Mästung giebt sie besonders grosse Fehler. Magnus-Levy meint, sie wiche um 8 pCt. nach oben und unten vom Mittelwerthe ab. Ich citire nach Bouchard, der wohl am eingehendsten von allen Autoren diese Dinge bearbeitet hat, dass er z. B. bei einer anscheinend normalen Frau 13 pCt. Unterschied zwischen dem Werth der Formel Meeh's und der unmittelbaren Berechnung findet, bei einem hochgradig Fettsüchtigen selbst 36 pCt. Fehler!! In meinen zwei mit beiden Methoden berechneten Fällen finde ich Fehler wenig über $\pm$ 10 pCt., für nicht zu hohe Mästungsgrade dürfte der Fehler auch kaum grösser sein. Man vergesse nicht, dass bei so grossen Fehlern der Meeh'schen Formel die Resultate schon erhebliche Abweichungen zeigen müssen, wenn sie etwas beweisen sollen, oder dass schon ganz ansehnliche Verschiedenheiten durch die Ungenauigkeit der Berechnung verborgen bleiben können.

Bouchard (38) hat mit scharfsinniger Ueberlegung durch eine Reihe von Correcturen für Mast, Körperlänge und Aehnliches, die rein empirisch in mühseligen unendlich vielen Messungen gewonnen sind, die Oberflächenberechnung ganz wesentlich verbessert. Wenn Bouchard einerseits nach Berücksichtigung aller Correcturen die Oberfläche berechnete und sie verglich mit der directen, über 2 Stunden Zeit erfordernden Messung der Individuen, so fand er eine für diese Zwecke ausgezeichnete Uebereinstimmung beider Werthe. Kann ja die Grösse der Oberfläche doch niemals beim Menschen ganz ideal in Rechnung gezogen werden, es spielt die Oberfläche der Kleidung eigentlich dabei eine Rolle, es macht ferner einen Unterschied, ob die Arme dem Rumpfe anliegen, ob die Beine gespreizt sind oder nicht und Aehnliches. Ich habe leider nur bei den beiden zuletzt von mir untersuchten Patientinnen nach Bouchard's Formel rechnen können, weil mir vorher die ausführliche Publication im Traité de Pathologie Générale, Tome III, nicht in die Hand gekommen war; erst aus diesem ersah ich, dass das Maass, welches Bouchard als „tour de taille“ bezeichnet, nicht das ist, was man als Taillenumfang anzunehmen gewohnt ist; vielmehr ausgedrückt wird durch die Länge eines Maassbandes, das in schiefer Ebene am Menschen von hinten unten nach vorn oben verläuft. Hinten angelegt an der concavsten Stelle des Lendenprofils, muss das Band flach der Körperoberfläche anliegen, dann kommt es vorne bei mageren Individuen dicht über dem Nabel zusammen, während es bei starkem Abdomen immer mehr zum Epigastrium heraufrückt, lediglich wenn man darauf achtet, dass das Band möglichst in ganzer Fläche dem Körper anliegt. Es ist das ein Maass, welches, in mittlerer Respirationsstellung bestimmt, in der That geschickt den Mästungszustand mit zum Ausdruck bringt, der zudem durch einen empirischen Factor noch weiter in Berechnung gestellt wird. Eine gewisse Unsicherheit haftet freilich der Bestimmung dieses Maasses (C) an, doch machen Abweichungen um 2—3 cm für das Gesammtresultat wenig aus. Dieser Excurs scheint mir wichtig, weil die deutsche Literatur, mit einer Ausnahme, über die eben so geistvolle wie unendlich mühselige Berechnungsart Bouchard's hinweggeht, die jetzt, nachdem seine Tabellen ausführlich veröffentlicht sind, spielend einfach für jeden Einzelfall auszuführen ist. Sie muss fundamental werden, als Maass



aller energetischen Vergleiche des Umsatzes. Rubner allein, soweit ich sehe, benutzt eine Formel Bouchard's, obwohl ich nicht ermitteln konnte, wo Bouchard diese Formel angiebt und ob der Taillenumfang, wie eben beschrieben, von ihm genommen ist, bezüglich, ob nicht eine ältere Berechnungsformel Bouchard's von Rubner verwendet wurde, für die das gewöhnliche Taillenmaass gelten mag.

In Zukunft ist eine Berechnung nach B.'s Formel stets vorzuziehen, immerhin bleibt Meeh's Formel noch brauchbarer als etwa die Beziehung auf das Kilogramm Körpergewicht. Die Art der Berechnung folgt hier.

Berechnung nach Bouchard's Formel:

Patientin „L."

Gewicht (Poids) . . . . 84 kg = P
Länge (Taille) . . . . 16,3 dcm = H
„Tour de Taille" . . . . 9,0 dcm = C
(nicht zu verwechseln mit Taillen-Umfang!)

Segment réel . . . . $5{,}15 = \frac{P}{H}$

Für den Werth $\frac{P}{H} = 5{,}15$ findet sich in Bouchard's Tabelle die empirische Formel:

$$0{,}431 \cdot C + 4{,}28 + \frac{42{,}51}{C}.$$

Auf die ganze Höhe bezogen ($\cdot$ 16,3) mit Einsetzung der Werthe für C:

$$\left[0{,}431 \cdot 9{,}0 + 4{,}28 + \frac{42{,}51}{9{,}0}\right] \cdot 16{,}3 = \mathbf{2{,}10}\ \text{qm}.$$

(Nach Meeh **2,36** qm [über 12 pCt. Abweichung].)

Für das Gewicht 82 kg = P (Versuch „L. III" und „L. IV") und sonst gleiche Maasse (H u. C) ist $\frac{P}{H} = 5{,}03$; dafür giebt die Tabelle:

$$\left[0{,}433 \cdot C + 4{,}23 + \frac{41{,}47}{C}\right] \cdot H = \mathbf{2{,}08}\ \text{qm}$$

(ich habe deshalb für „L." als Oberfläche stets mit dem Werth 2,10 gerechnet.)

Pat. „W."

„P" = 88 bis 86 (kg) „H" = 15,2 (dcm) „C" = 11,0 (dcm)

$$\left[\begin{matrix} P_1 = 88 \\ P_2 = 86 \end{matrix}\ \text{kg}\right] \quad \frac{P_1}{H}\ 5{,}75 \quad \frac{P_2}{H}\ 5{,}62$$

$$\text{für } 5{,}75\text{:} \left[0{,}425 \cdot C + 4{,}48 + \frac{47{,}18}{C}\right] . H = \mathbf{2{,}66}\ \text{qm für 88 kg,}$$

$$\text{für } 5{,}62\text{:} \left[0{,}426 \cdot C + 4{,}44 + \frac{46{,}04}{C}\right] \cdot H = \mathbf{2{,}26}\ \text{qm für 86 kg.}$$

Nach Meeh: statt 2,66 — **2,43** qm (ca. + 10 pCt.),
„ 2,26 — **2,40** qm (ca. — 10 pCt.).

[Ich habe als Oberflächenwerth 2,66 gewählt, für die Versuche W. III u. W. IV ist er ohne Weiteres zutreffend, die rapide Abnahme um den Versuch W. V herum. lässt die gleiche Oberfl. richtiger erscheinen, da die Höhe des Umsatzes für W. III u. W. V absolut gleich ist.]

Die Grösse der Calorienproduction bei den Fettsüchtigen in Beziehung zur Oberfläche.

I. Der Patient „M".

Ich setzte aus den früheren Tabellen, s. S. 689 Tab. VII, die Werthe für den Calorienumsatz, bezogen auf die Oberfläche, nach Meeh, hierher.



Versuch	I	1276
„	II	1340
„	III	1344
„	IV	1352

Die Werthe liegen nahe genug beisammen, um als Mittelwerth bei Berücksichtigung der Versuche II, III und IV die Zahl 1345 aufzustellen. Vergleichen wir sie mit dem Werthe, den Rubner für die beiden Knaben ermittelt hat. Der Vergleich ist sehr wohl zulässig, da für die Aufgabe des Wachsthums das Plus des 24 stündigen Verbrauchs rechnerisch ganz vernachlässigt werden kann, da ferner Rubner ausführlich gezeigt hat, dass eine specifische Aenderung des Stoffumsatzes, wie Sondén und Tigerstedt (40) ihn vermuthet hatten, für die Jugend nicht vorhanden ist.

Rubner findet beim mageren Knaben für 1 qm Oberfläche im Stoffgleichgewicht 1290 Cal., für den fetten Knaben 1321 Cal.; meine Werthe für den Patienten M. liegen zwischen 1270 und 1352. Die Werthe stimmen also ganz ausgezeichnet überein.

Dieselben Schlüsse, welche Rubner für den einen fettsüchtigen Knaben zieht, sind also ganz in derselben Weise auch für meinen Patienten M. gültig, auch für ihn gilt es, dass die Calorienproduction keinesfalls gegenüber der Norm in den 4 Versuchen herabgesetzt war.

Auf die Erhöhung der Calorienproduction unter dem Einfluss der Schilddrüse ist schon vorher eingegangen (s. S. 714—719).

II. Die Patientinnen „P.“ und „L.“.

1. Nach Nahrungsaufnahme. Zunächst sind die Versuche nach Nahrungsaufnahme bei der Patientin P. zu besprechen. Ich erhielt, berechnet auf 24 Stunden, nach einer etwa dem Bedarf entsprechenden Mittagsmahlzeit für 1 qm Oberfläche einmal den Calorienumsatz von 715, im Versuch II 843 Cal., im Hunger Werthe rund zwischen 700 und 850. Es ist also keinesfalls nach Nahrungsaufnahme eine Erhöhung des Calorienumsatzes nachweisbar.

Auf Seite 697 ist darauf hingewiesen, dass ich mich durchaus nicht für berechtigt halte, weitgehende Schlüsse aus diesen Resultaten in in der Richtung zu ziehen, die die Hypothese von Jaquet und Swenson andeutet. Dass die Art der Berechnung gerade dieser Versuche auf 24 Stunden nur eine ganz annähernde ist, wurde bei Besprechung der erhaltenen Werthe dargethan. Dass zweitens ein sicheres Urtheil, wie weit die Kost zureichend war, nicht möglich ist, wurde gleichfalls auseinandergesetzt. Zu einem Studium über die specifisch-dynamischen Wirkungen der Nahrung sind diese Resultate also nicht geeignet, giebt es doch auch an Normalen Beobachtungen in der Literatur, wonach der Calorienumsatz bei Erhaltungsdiät gegenüber dem Hungerbedarf kaum merkbar gesteigert ist. Ich erinnere an alte Versuche von Voit und Pettenkofer (41) an einem Uhrmacher, welche im Hunger bei mässiger Arbeit einen Calorienumsatz von 2320 Cal. fanden, bei Nahrungsgleichgewicht von 2362 Cal.

Nur der eine Schluss ist gerechtfertigt, dass die Patientin P. bei etwa zureichender Kost keine wesentliche Erhöhung gegenüber dem



Hungerumsatze zeigt, das ist vor Allem für die folgende Beurtheilung ihres Hungerumsatzes wichtig.

2. Der Umsatz im Hunger. Er wurde bei den Patientinnen P. und L., wie oben geschildert, bestimmt. In 6 Versuchen an der Pat. P. erhalten wir pro Quadratmeter Oberfläche . . 843 Cal.
855 „
686 „
821 „
855 „
bei der Patientin L. in 2 Versuchen . . . . 930 Cal.
und 805 „
oder besser nach Bouchard's Formel bei 2,10 qm. Für „L“ 1045 und 905 Calorien[1]).

Wir finden bei Rubner für den Quadratmeter Oberfläche Werthe, die ganz vorwiegend zwischen 1000 und 1290 liegen, sowohl beim Kind,

Generaltabelle.

Vergleich Rubner's und meiner Resultate für den Umsatz in 24 Stunden pro 1 qm Oberfläche.

Zahlen nach Rubner		**Eigene Versuche**, im Wesentlichen nach der Grösse des Umsatzes geordnet. Die mit * bezeichneten Versuche sind nach Bouchard's Oberflächen-Formel gerechnet		
			Calor.	Bemerkungen
Kind (Kuhmilch)	1143	Myxödem		
Säugling (Brustkind)	1221			
do.	1006	II.	956	aus 4 × 24 Std. berechnet
Atrophisches Kind	1036	III.	857	do.
Atroph. Kind (Kuhmilch)	1090	I.	787	do.
Fettsüchtiger Knabe	1321	M. IV.	1352	24 Std. Versuch
Magerer Knabe	1290	M. III.	1344	do.
Erwachsene im Mittel	1189	M. II.	1340	do.
(bei Ruhe u. mittlerer Kost)		M. I.	1276	do.
Mann (94 kg)	1180	L. III.*	1048*	do.
do. (58 kg)	1030	W. IV.*	1035*	do.
do. (67 kg)	1066	L. II.*	1000*	do.
do. (71 kg)	1116	L. Vers. b	931	aus 4 Std. berechnet
do. (99 kg)	973	P. V.	855	Hunger aus 8 Std. berechnet
Greise (Männer und Weiber)	1099	P. II.	855	do.
Mittelzahlen		P. I.	843	do.
Weiber, Mittelzahlen	1004	P. IX.	843	Nahrung aus 10 Std. berechn.
		P. IV.	821	Hunger aus 8 Std. berechnet
		L. Vers. a	805	aus 4 Std. berechnet
		L. IV.*	864*	24 Std. Versuch
		P. VI.	784	Hunger aus 8 Std. berechnet
Zahlen, deren absolute Niedrigkeit ausserhalb der Fehlergrenze der Calorienberechnung oder der Oberflächenberechnung fällt		P. VIII.	715	Nahrung aus 10 Std. berechn.
		L. I.*	695*	24 Std. Versuch
		P. III.	686	Hunger aus 8 Std. berechnet
		W. III.*	669*	24 Std. Versuch
		W. V.*	662*	do.

1) Bei besserer Oberflächenrechnung und Berücksichtigung des Hungerzustandes nähern sich die Werthe von „P“, die über 800 sind, allenfalls der tiefsten Normalzahl.

wie beim Erwachsenen. Rechnen wir selbst im Hungerzustande einen etwas niedrigeren Stoffumsatz, so bleiben die meisten der von mir gefundenen Werthe doch relativ niedrige, die Werthe von 686 im Hunger und 700 nach Nahrungsaufnahme sind sogar schon als sicher pathologisch niedrige anzusehen, wie noch ausgeführt werden soll.

Dabei sind diese Zahlen unter Bedingungen gewonnen, aus denen folgen muss ein höherer Calorienumsatz als im Schlaf oder bei absoluter Muskelruhe. Um zu zeigen, dass diese Werthe absolut höher liegen müssen, als Ruhe-Nüchternwerthe derselben Patienten, habe ich an der Patientin L. zwei Respirationsversuche nach Zuntz oben angeführt, die das bestätigen.

Auch hier bekomme ich, wie gezeigt ist, sowohl in Nüchternheit, wie nach Nahrungsaufnahme Werthe, die deutlich unter denen liegen, die bisher beschrieben wurden. Diese Versuche berechnet auf 24 Stunden und 1 qm Oberfläche ergeben 619 und 629 Cal. So wenig solche Berechnungsart von 10 Minuten auf 24 Stunden eigentlich zulässig ist, nur als Vergleich mit den ebenso berechneten Resultaten anderer Autoren können uns die Zahlen dennoch dienen. Die niedrigste Zahl, die ich pro Quadratmeter Oberfläche in der Zusammenstellung Magnus-Levy's finde, beträgt 710. Ich finde 625 und dabei handelt es sich bei dem Werth von 710 noch um ein etwas fettleibiges Individuum. Für die weitere Argumentation will ich von den Versuchen nach der Methode von Zuntz, gegen die Einwände erhoben werden könnten, vollständig absehen.

Ich glaube also nur einen Theil dieser älteren Versuche an den Kranken P. und L. wohl als solche bezeichnen zu können, die für eine Herabsetzung des Calorienumsatzes sprechen.

Die neueren Versuche an „L.“ und „W.“.

Ein Theil meiner neueren Versuche zeigt aber dies Verhalten aus zwei Gründen viel sicherer, einmal handelt es sich um 24 Stunden-Versuche und zweitens konnte die Beziehung zur Oberfläche nach der exacteren Formel Bouchard's aufgestellt werden. Ein anderer Theil der neueren Versuche demonstrirt wiederum normalen Umsatz. Nach der Grösse des berechneten Calorienumsatzes gruppirt, demonstrirt die nebenstehende Tabelle die Gesammtheit meiner Versuche, und daneben methodisch vergleichbare Resultate von Rubner (s. S. 724 unten).

Das Ergebniss der Grösse des Umsatzes bei der Fettsucht.

Wir haben gesehen, unter welchen Voraussetzungen die Berechnung auf die Oberflächeneinheit uns einige Sicherheit bietet. Ich will aber auch für diejenigen, die sich mit der Beziehung auf die Oberfläche noch nicht befreunden können, andere Vergleiche heranziehen. Man gestatte mir, der Kürze halber, nur einige Versuche hier zu discutiren, bei welchen ich den geringsten Umsatz gefunden habe, und die meines Erachtens in ihrer Berechnungsart in dem Umfange, wie ich die Zahlen verwerthe, einwandsfrei sind. Ausser den drei Versuchen, die ich hier in Betracht ziehen will, kommen übrigens auch die zwei Versuche an der Patientin P. mit besonders niederem Umsatze durchaus in Betracht, da sie aber beide nicht ganze Tagesversuche sind, lasse ich sie hier fort, lernen wir



aus ihnen doch nichts anderes, als was aus den nun zu betrachtenden Ergebnissen der Versuche „L. I“, „W. III“ und „W. V“ zu ersehen ist.

Man lasse für das Folgende ja nicht aus dem Auge, dass es sich nicht um kurz dauernde Versuche bei angestrebter Ausschaltung jeglicher Bewegung handelt („Grundumsatz“—Ruhe-Nüchternwerth), oder etwa um Versuche in tiefem Schlaf, sondern um den Umsatz während eines vollen Tages mit seinen wechselnden Bedingungen, um einen Aufenthalt nicht die ganze Zeit im Bett, ohne irgend eine Einschränkung der gewöhnlichen Muskelbewegungen, soweit sie bei phlegmatischen Personen in einem ziemlich engen Raum in Betracht kommen. Es sind also zum Vergleiche nicht einmal solche Bedingungen an Normalen heranzuziehen, die mit „Bettruhe“ bezeichnet werden, ungünstigstenfalls sind es 24 Stunden-Versuche, die in ihrem Verhalten als zwischen „Bettruhe“ und „Zimmerruhe“ liegend nach der üblichen Terminologie aufzufassen sind.

Legen wir zunächst den berechneten 24 stündigen Calorienumsatz zu Grunde, mit der Einschränkung für die Berechnungsgenauigkeit, die ausführlichst wiederholt hier besprochen wurde, so finden wir als Zahlen **1460**, **1760** und **1780** Calorien oder pro Quadratmeter 695, 669 und 662 (Bouchard's Formel) pro Kilogramm 17,4, 20,5, 20,2 Calorien.

Diese Werte lassen sich nach verschiedenen Gesichtspunkten zum Vergleiche heranziehen; sie sind am ehesten vergleichbar mit denen anderer Individuen im Voit-Pettenkofer'schen Respirationsapparat. Oben haben wir den Vergleich für die Oberfläche in dieser Beziehung gezogen, für das Kilogramm nehme ich die Rubner'schen Zahlen der beiden Knaben oder des Patienten M. mit 34—40 Calorien pro Kilogramm. Wir sehen, dass unsere Zahlen ganz wesentlich niedriger liegen. Man mag hiergegen geltend machen, dass unsere Patientinnen sich wesentlich weniger Bewegung gemacht hätten, aber selbst dieses in weitestem Maasse zugegeben, so zeigt auch eine andere Ueberlegung mit Sicherheit die Niedrigkeit der Zahlen für die gegebene Versuchsanordnung. Es ist bekannt und gerade von der Zuntz'schen Schule bewiesen, dass der sogenannte „Grundumsatz“ nur bei Ausschaltung jeder Muskelbewegung die wahren, tiefen Werthe giebt, oder umgekehrt ausgedrückt, dass schon geringfügige Bewegungen den Umsatz deutlich mehren. Stimmen meine bei relativer Bewegungsfreiheit angestellten Versuche in der Grösse ihrer Werthe überein mit den sonst nur als Grundumsatz zu erhaltenden Zahlen, so ist damit bewiesen, dass der Umsatz meiner Patientinnen absolut tiefer gelegen ist, wie der aller bisher untersuchten Fälle. Ich glaube, diese Ueberlegung ist zwingend. Ich suche also für die Werthe von 1500—1780 Calorien in 24 Stunden, wie beschaffene Individuen diese Werthe als „Grundumsatz“ haben, und finde in den Tabellen Magnus-Levy's solche Werthe bei Individuen von 60—80 kg. Also der 24 Stunden-Umsatz meiner Individuen ohne Einschränkung der Bewegungen ist gleich dem Umsatz normaler Individuen in kurzen Zeitperioden nur dann, wenn jene mit Aufbietung aller Aufmerksamkeit jede Muskelaction vermeiden und bewegungslos auf dem Rücken liegen oder wenn sie in tiefstem Schlaf verharren. Suche ich dagegen in



Magnus-Levy's Tabellen den Umsatz normaler Individuen unter entsprechenden Bewegungsverhältnissen, also etwa in der Breite zwischen Zimmerruhe und Bettruhe, so finde ich, dass im Allgemeinen nur Individuen unter 50 kg jene Werthe zeigen, die ich bei Personen über 80 kg festgestellt habe.

Rechnen wir nach dem Umsatz pro Kilogramm, so wären nach Magnus-Levy, selbst bei Bettruhe, wenigstens 27,5 Calorien zu rechnen, während nur wieder bei Grundumsatz Werthe von 22 Calorien zu erwarten sind, die noch über den meinen liegen.

Nicht berechtigt aber ist es, wie man das freilich auch vorgeschlagen hat, fette Versuchspersonen etwa zu vergleichen mit nicht fetten Individuen gleicher Höhe. So gleichgültig ist denn die Fettmasse doch nicht, dass es für den Umsatz eines Individuums z. B. von 160 cm Länge gleichgültig ist, ob es 60 oder 120 kg wiegt. Ich dächte, dass Rubner dies zur Genüge bewiesen hat.

Für eine Hyperkritik scheint mir indess eine andere Ueberlegung vielleicht noch überzeugender. Es ist die Betrachtung der Menge der mit der Respiration ausgeschiedenen CO_2. Der niedrigste Werth, der in mehrstündigen Versuchen in der gesammten Literatur von Staehelin (42) aufgefunden wurde, betrifft eine Versuchsperson von Benedict, einen zweiten ebenso niederen Werth gab ein Selbstversuch Staehelin's, beide im Hunger ausgeführt, beide bei gewollter Ausschaltung jeglicher Muskelthätigkeit, der eine gewonnen bei festem Schlaf. Es gilt also für die in diesen beiden Versuchen gefundenen Werthe das Gleiche, was oben vom Grundumsatz auseinander gesetzt wurde. Diese Werthe müssten wesentlich niedriger liegen als meine 24 Stunden-Werthe. Dieser niedrigste Ruhenüchtern-Werth der Literatur ist, für 24 Stunden berechnet, 476,4 g CO_2. Für meine Versuche finde ich den Werth 476,7 als den niedrigsten, also genau dieselbe Zahl bei einem im Körpergewicht wesentlich schwereren Individuum von 83 kg. Benedikt's Mann wiegt 65,6, Staehelin's 67,2 kg. Jene sind Grundumsatzwerthe, meine Werthe, wie gesagt, bei freier Bewegung gewonnen.

Wir haben die Schwierigkeit gesehen, eine ideale Art des Vergleiches zu finden, ja, eine skeptische Kritik fordert mit Recht, dass nur einer Erniedrigung des Grundumsatzes um 30—50 pCt. eine Bedeutung zugeschrieben werde. Man scheide hier scharf zwischen einer Zahl, die so niedrig ist, dass keine kritische Betrachtungsweise ihr etwas anhaben kann und die hierdurch eine Hypothese beweist, und zwischen einer Erniedrigung, die dem Beweise methodisch nicht zu überwindende Schwierigkeiten bereiten mag, die aber für die Pathologie schon vollkommen Ursache einer constitutionellen Fettsucht sein könnte. Auch die ständige Erniedrigung der Umsetzungen um 10 pCt. gegenüber der Norm kann begründet sein in einer Art constitutioneller Neigung zur Fettsucht. Richtig ist nur, dass mit der Bestimmung des „Grundumsatzes" solche Abweichungen sich nie beweisen lassen werden.

Es giebt aber trotz Allem eine, wie mir scheint, vollständig einwandsfreie Art des Vergleiches, bei dem auch geringere

Unterschiede als solche von 40 pCt. als beweisend herangezogen werden können; so einfach der Vergleich ist, man hat, so viel ich sehe, an ihn noch nicht gedacht.

Es ist bewiesen, dass es Fette giebt mit normalem Umsatz. Das einzige, wirklich vernünftige Vergleichsobject für ein Individuum, das verdächtig ist der constitutionellen Fettsucht, ist solch' ein fettleibiges Individuum mit normalem Umsatz. Da ist es möglich, 2 Individuen von annähernd gleichem Körpergewicht und gleicher Körperlänge herauszufinden; ist dann unter sonst vollkommen vergleichbaren Bedingungen der 24stündige Umsatz beim einen deutlich niedriger als beim anderen, dann ist der Beweis geführt.

Ich glaube mich berechtigt, diesen Vergleich auf Grund meines Beobachtungsmaterials anzustellen. Ich habe Versuche an Fetten, in denen ein normaler Umsatz bewiesen ist, ich wähle dafür die Versuche mit 2100—2300 Calorienumsatz und mit einer 24stündigen respiratorischen Kohlenstoffausscheidung von 180—190 g C., diesem entgegen setze ich die Werthe **1500—1700** Calorien und eine Kohlenstoffmenge in der Respiration von **124—138 g**. Nichts kann bei diesem Vergleich dafür angeführt werden, dass die Werthe von 2100—2300 Calorien unter den gegebenen Versuchsbedingungen zu hohe sind, auch waren die Kranken in gutem Stoffgleichgewichte.

Eine Paradoxie, das ist früher schon ausgeführt, enthält dieser Vergleich. Es handelt sich um ein und dieselben Individuen, die solche wechselnde Verhältnisse bieten (W. und L.). Wer sich daran stösst, der möge auf zwei weitere Versuchsreihen an fettleibigen Individuen mit normalem Calorienumsatz als Vergleichsobjecte verwiesen werden, deren Berechnung von mir noch nicht völlig abgeschlossen ist und deshalb im nächsten Hefte erscheint. Für mich ist gerade dies wechselnde Verhalten bei denselben Individuen sehr lehrreich. Warum die Individuen L. und W. — (das Gleiche gilt übrigens auch für die Pat. P.) — zu Zeiten den höheren Umsatz gehabt haben, übrigens einen normal hohen Umsatz, darüber lässt sich streiten. Ich glaube nicht, dass grössere Unruhe oder auch klimatische Verhältnisse eine Steigerung bedingt haben, dafür sah ich bei anderen Individuen bei sonst gleicher Versuchsanordnung den Umsatz viel zu constant; ich verweise auf meine Versuche am Pat. M. oder auf die Mehrzahl der Hungerversuche an der Pat. P. Ist man aber auch anderer Ansicht, die niedrigen Calorien und namentlich CO_2-Werthe bleiben bestehen. Ich halte mich mit Heranziehung anderer eigener und der sonst verwerthbaren Zahlen der Literatur voll berechtigt, die gefundenen Werthe von 2100—2300 Calorien und von 180—195 g Kohlenstoff als die Normalzahlen, die unter den gegebenen Versuchsbedingungen als die niedrigsten einem Vergleich zu Grunde zu legen sind, hier aufzustellen, dann scheint es aber, dass im Vergleich zu diesen niedersten Normalwerthen die 24 Stunden-Werthe von **1500—1780 Calorien** und die **124—138 g Kohlenstoff** eine Herabsetzung des Umsatzes zum Ausdruck bringen, der das Vorhandensein einer constitutionellen Fettsucht sichert.

Inhaltsübersicht.

Literatur.

1) Bouchard, Maladie par ralentissement de la nutrition. Paris, Librairie Savy. 1882.
2) Rubner, Beiträge zur Ernährung im Knabenalter mit besonderer Berücksichtigung der Fettsucht. Berlin, Hirschwald. 1902.
3) Brugsch und Schittenhelm, Zeitschr. für experim. Path. u. Therap. Bd. 3 und 4.
4) L. Mohr, Untersuchungen über den Diabetes mellitus. Zeitschr. f. exper. Path. u. Therap. Bd. 4. S. 910. 1907.
5) Külz, Beiträge z. Path. u. Therap. d. Diabetes mellitus. Marburg 1874.
6) Embden, Hofmeister's Beiträge. Bd. 11. No. 23–26. 1908.
7) Neisser und Bräunig, Ueber Verdauungslipämie. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 4. S. 747. 1907.
8) Reicher, Münchener med. Wochenschr. 1907. Biochem. Zeitschr. 1907. Zeitschrift f. klin. Med. 1908.
9) Pavy, Deutsch von Moeckel. Ueber den Kohlehydratstoffwechsel. Physiol. Vorträge. Leipzig, Engelmann. 1907.
10) v. Bergmann und Savini, Das hämolytische Hemmungsphänomen bei Phosphorvergiftung und anderen pathologischen Processen. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 4. S. 817. 1907.
11) Löwy und Richter, Sexualfunction und Stoffwechsel. Engelmann's Arch. 1899. Suppl.-Bd. S. 174 und Centralbl. f. Physiol. Bd. 16. S. 449.
12) Lüthje, Ueber Castration und ihre Folgen. Arch. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 48 u. 50. 1903.
13) Magnus-Levy, Ueber Myxödem. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 53. S. 201. 1904.
14) v. Noorden, Die Fettsucht in Nothnagel's Handbuch und Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 2. 1907. Hirschwald.
15) Salomon, Ueber Durstcuren. v. Noorden's Sammlung klin. Abhandlungen. Heft 6. Berlin 1905.
16) Magnus-Levy, Noorden's Handbuch der Pathologie des Stoffwechsels. Bd. 1 u. 2. 1907. Hirschwald.
17) Jaquet und Svenson, Stoffwechsel fettsüchtiger Individuen. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 41. S. 375. 1900.



Unterschiede als solche von 40 pCt. als beweisend herangezoge können; so einfach der Vergleich ist, man hat, so viel ich s noch nicht gedacht.

Es ist bewiesen, dass es Fette giebt mit normalem einzige, wirklich vernünftige Vergleichsobject für ein verdächtig ist der constitutionellen Fettsucht, ist s Individuum mit normalem Umsatz. Da ist es n von annähernd gleichem Körpergewicht und gleich zufinden; ist dann unter sonst vollkommen ve der 24stündige Umsatz beim einen deutlich n dann ist der Beweis geführt.

Ich glaube mich berechtigt, di meines Beobachtungsmaterials an suche an Fetten, in denen ein no ich wähle dafür die Versuche m und mit einer 24stündigen re scheidung von 180—190 g C., Werthe **1500—1700** Calorien Respiration von **124—138 g.** angeführt werden, dass die W gegebenen Versuchsbedingung in gutem Stoffgleichgewicht

Eine Paradoxie, das Vergleich. Es handelt s wechselnde Verhältnisse der möge auf zwei w normalem Calorienur Berechnung von mi nächsten Hefte er halten bei dens L. und W. — Zeiten den hö Umsatz, dar Unruhe ode dafür sah den Ums oder a auch CO_2 and b

...hrung

...glings. Zeitschr. f. ...a und eines atrophischen ...s der natürlichen Ernährung ...erap. Bd. 1. S. 1.

... Zeitschr. f. diätetische u. physik. ...enschr. 1901. Verhandl. der Ges. f. ...heilk. Bd. 11. S. 61.

...Ausscheidung des Wassers durch die Haut. ...Bd. 79. S. 29. 1904.

...fall nach Schilddrüsenfütterung. Centralbl. f. innere

...üsenbehandlung und Stoffwechsel des Menschen. Centralbl. ... S. 1041.

...nen Stoffwechselversuch mit Schilddrüsentabletten bei Fettsucht. ...ochenschr. No. 27. 1897.

...en und Dapper, Ueber den Stoffwechsel fettleibiger Menschen bei ...ngscuren. Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 24.

...ch, Stoffwechselerkrankungen an einem fettleibigen Knaben. Salkowski-...schrift. 1904.

...ouchard, Traité de Pathologie générale. Tome III. Paris, Masson. 1900.

...önden und Tigerstedt, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 6. S. 1. 1895.

...Voit und Pettenkofer, nach v. Rechenberg, Ernährung der Hausweber. 1890. Bd. 45. (Cit. nach Noorden's Handbuch. Bd. 1. S. 481.)

12) Staehelin, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. H. 3 u. 4.

XLVI.

'nik der Universität Berlin.

·bildung beim Menschen.

·s der Minkowski'schen Methodik der Hippur-

,·)

.or Brugsch.

Stoffwechselkrankheiten hatte ich 1907 eine ·er die Rolle des Glykokolls beim Menschen im ·wechsel veröffentlicht, in der auch einige Versuche ·pursäureausscheidung nach Benzoesäureverfütterung beim ·wiedergegeben wurden. Ich fand nach Eingabe von 16,4 g ·aure nur 4,92 g Hippursäure wieder und vermuthete deshalb, · man beim Menschen durch Verfütterung von Benzoesäure nicht ·mehr Glykokoll dem Organismus entziehen kann, als man nach unseren Erfahrungen bei der Hydrolyse des Eiweiss über dessen Glykokollgehalt erwarten sollte.

Diese Arbeit hat Lewinski zum Ausgangspunkt seiner Untersuchungen genommen und seinerseits das Hippursäuresynthesevermögen des Menschen studirt.

Dabei kommt er dann zu folgenden Versuchsresultaten.

Versuch I. Verabreicht 12 g Benzoesäure, wiedergefunden 12,48 (als Hippursäure) id est **104** pCt. der Einnahme.

Versuch II. Verabreicht 20 g Benzoesäure, wiedergefunden 19,92 g an Glykokoll gebundene Benzoesäure = **99,6** pCt. der Einnahme.

Versuch III. Verabreicht 25 g Benzoesäure, wiedergefunden 23,97 g als Hippursäure, als ungepaart 1,65 g, i. Sa. = 25,62 = **102,5** pCt. der Einnahme.

Versuch IV. Verabreicht 40 g Benzoesäure, wiedergefunden
als gebundene an Glykokoll = 27,61 g
als freie = 9,69 g.

Dazu kommt als Benzoesäureglykuronsäure (entsprechend dem Gehalt

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 58. 1908.



18) Staehelin, Zeitschr. f. klin. Med.
19) v. Willebrand, Ueber den Stoffwechsel fettsüchtiger Menschen. Skandinavisches Arch. f. Physiol. Bd. 20. S. 152—161.
20) Waldvogel, Zur Pathogenese der Fettsucht. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 89. S. 342. 1906.
21) Steyrer, Ueber den Stoff und Energieumsatz bei Fieber, Myxödem und Morbus Basedow. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 4. S. 720. 1907.
22) Zuntz, etc., Höhenklima und Bergwanderungen in ihrer Wirkung auf den Menschen. Deutsches Verlagshaus, Bong u. Co. 1906.
23) Magnus-Levy, Untersuchungen zur Schilddrüsenfrage. Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 33. S. 269. 1897.
24) Rubner, Gesetze des Energieverbrauchs und der Ernährung. Leipzig und Wien, Deuticke. 1902.
25) R. O. Neumann, Zur Lehre vom täglichen Nahrungsbedarf. Arch. f. Hygiene. Bd. 45. S. 1. 1903.
26) Renval, Skandinavisches Archiv für Physiologie. Bd. 16. S. 94. 1904.
27) Friedrich Müller, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 16. S. 496 u. Leyden's Handbuch der Ernährungstherapie. 1903. Thieme.
28) Falta, Grote und Staehelin, Versuche über Kraft und Stoffwechsel und den zeitlichen Ablauf der Zersetzung unter dem Einfluss verschiedener Ernährung beim Hunde. Hofmeister's Beiträge. 1907. Bd. 9. S. 368.
29) Benedict, U. S. Department of agriculture. Bull. 1906 u. 1907.
30) Rubner und Heubner, Die natürliche Ernährung des Säuglings. Zeitschr. f. Biol. Bd. 36. — Die künstliche Ernährung eines normalen und eines atrophischen Säuglings. Zeitschr. f. Biol. Bd. 38. — Zur Kenntniss der natürlichen Ernährung des Säuglings. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. Bd. 1. S. 1.
31) Heubner, Die Energiebilanz des Säuglings. Zeitschr. f. diätetische u. physik. Therapie. Bd. 1. S. 5. Berl. klin. Wochenschr. 1901. Verhandl. der Ges. f. Kinderheilk. 1897. Jahrbuch f. Kinderheilk. Bd. 11. S. 61.
32) Schwenkebecher, Ueber die Ausscheidung des Wassers durch die Haut. Deutsches Arch. f. klin. Med. Bd. 79. S. 29. 1904.
33) P. Fr. Richter, Eiweisszerfall nach Schilddrüsenfütterung. Centralbl. f. innere Med. 1896.
34) W. Scholz, Schilddrüsenbehandlung und Stoffwechsel des Menschen. Centralbl. f. innere Med. 1895. S. 1041.
35) Zinn, Ueber einen Stoffwechselversuch mit Schilddrüsentabletten bei Fettsucht. Berl. klin. Wochenschr. No. 27. 1897.
36) v. Noorden und Dapper, Ueber den Stoffwechsel fettleibiger Menschen bei Entfettungscuren. Berl. klin. Wochenschr. 1894. No. 24.
37) Reach, Stoffwechselerkrankungen an einem fettleibigen Knaben. Salkowski-Festschrift. 1904.
38) Bouchard, Traité de Pathologie générale. Tome III. Paris, Masson. 1900.
40) Sonden und Tigerstedt, Skand. Arch. f. Physiol. Bd. 6. S. 1. 1895.
41) Voit und Pettenkofer, nach v. Rechenberg, Ernährung der Hausweber. 1890. Bd. 45. (Cit. nach Noorden's Handbuch. Bd. 1. S. 481.)
42) Staehelin, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 66. H. 3 u. 4.



XLVI.

Aus der II. medicinischen Klinik der Universität Berlin.

Ueber die Grenzen der Hippursäurebildung beim Menschen.

(Kritik einer Arbeit von Dr. Lewinski[1]) aus der Minkowski'schen Klinik, Greifswald, zugleich ein Beitrag zur Methodik der Hippursäurebestimmung.)

Von

Theodor Brugsch.

Im Centralblatt für Stoffwechselkrankheiten hatte ich 1907 eine kurze Mittheilung über die Rolle des Glykokolls beim Menschen im intermediären Stoffwechsel veröffentlicht, in der auch einige Versuche über die Hippursäureausscheidung nach Benzoesäureverfütterung beim Menschen wiedergegeben wurden. Ich fand nach Eingabe von 16,4 g Benzoesäure nur 4,92 g Hippursäure wieder und vermuthete deshalb, dass man beim Menschen durch Verfütterung von Benzoesäure nicht mehr Glykokoll dem Organismus entziehen kann, als man nach unseren Erfahrungen bei der Hydrolyse des Eiweiss über dessen Glykokollgehalt erwarten sollte.

Diese Arbeit hat Lewinski zum Ausgangspunkt seiner Untersuchungen genommen und seinerseits das Hippursäuresynthesevermögen des Menschen studirt.

Dabei kommt er dann zu folgenden Versuchsresultaten.

Versuch I. Verabreicht 12 g Benzoesäure, wiedergefunden 12,48 (als Hippursäure) id est **104** pCt. der Einnahme.

Versuch II. Verabreicht 20 g Benzoesäure, wiedergefunden 19,92 g an Glykokoll gebundene Benzoesäure = **99,6** pCt. der Einnahme.

Versuch III. Verabreicht 25 g Benzoesäure, wiedergefunden 23,97 g als Hippursäure, als ungepaart 1,65 g, i. Sa. = 25,62 = **102,5** pCt. der Einnahme.

Versuch IV. Verabreicht 40 g Benzoesäure, wiedergefunden
als gebundene an Glykokoll = 27,61 g
als freie = 9,69 g.

Dazu kommt als Benzoesäureglykuronsäure (entsprechend dem Gehalt

1) Arch. f. experim. Path. u. Pharm. Bd. 58. 1908.

des Harns an 0,25 pCt. rechtsdrehender Substanz) = **4,18 g**[1]). In Summa also wiedergefunden = **41,48 g** = **103,7** pCt. der Einnahme.

Berechnet man dabei, dass bei gemischter Diät der Mensch etwa 0,7—1,0 g Hippursäure, also etwa 0,5—0,7 g Benzoesäure ausscheidet, so müssen wir zu dem Resultate kommen, dass Lewinski geradezu ideal gearbeitet haben muss.

Wie sticht er dabei ab gegen Autoren wie Harsveld u. Stokvis, die, wie Lewinski selbst citirt, an gesunden und nierenkranken Menschen durchschnittlich 50—60 pCt. Verluste der zugeführten Benzoesäure erhalten.

Und nun gar meine Versuche! Ich finde eine relativ so kleine Menge Hippursäure, dass sie sich ja nicht im entferntesten mit den Mengen von Lewinski messen kann. Seo[2]) an der Minkowski'schen Klinik hat auch bereits die Erklärung dafür an der Hand:

„Derartige Verschiedenheiten in den Resultaten können selbstverständlich nur durch Versuchsfehler erklärt werden. Sofern es sich um Mängel der zur quantitativen Bestimmung angewandten Methoden handelt, so können diese durch Controlbestimmungen, durch Nachprüfungen und Vergleiche mit den Resultaten besserer Methoden allenfalls ermittelt werden. Sehr viel bedenklicher ist eine andere Fehlerquelle, weil diese im Einzelfalle in einem sehr verschiedenen und nachträglich nicht controlirbaren Grade sich geltend machen kann: das ist die Zersetzbarkeit der Hippursäure durch Fermente und Bakterien."

Also die leichte Zersetzbarkeit der Hippursäure wäre bei mir anzuschuldigen!

Ich kannte die bezügliche Literatur sehr gut und wusste, dass in ammoniakalischen und eiweissreichen Harnen Hippursäure sich leicht zersetzt; die von mir untersuchten Harne waren indessen sauer, eiweissfrei und wurden frisch untersucht. Ich habe übrigens, um den Einfluss der Zersetzlichkeit der Hippursäure kennen zu lernen, 5 g Hippursäure zu 1 Liter hippursäurefreiem Harn zugesetzt, diese 24 Stunden offen stehen lassen und die Hippursäure in annähernd derselben Menge wiedergewonnen. Ich kann daher Seo versichern, dass das nicht die Differenz unserer Versuchsresultate ist.

Bleibt die Frage der Methodik. Ehe ich auf diese näher eingehe, möchte ich nur wenige Worte über die Möglichkeit einer mehr minder vollständigen Resorption von Benzoesäure sagen. Diese Möglichkeit liegt ja vor, ist indessen, wie mich neuere Versuche, auf die ich demnächst zurückkomme, gelehrt haben, nicht sehr gross, wenn man benzoesaures Natron verfüttert.

Hingegen kann schon eine gewisse Differenz in der Ausbeute der Hippursäure zu Stande kommen, wenn man, statt auf ein- oder zweimal die Benzoesäure zu geben, wie ich es in meinen früheren Versuchen gemacht habe, die Benzoesäure über den Tag vertheilt giebt. Das würde

1) Berechnet nach Magnus-Levy.

2) Ueber die Hippursäurespaltung durch Bakterien und ihre Bedeutung für den Nachweis von Benzoesäure und Glykokoll im Harne. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 58. 1908.



indessen nicht die grossen Differenzen zwischen Lewinski und mir erklären können.

Es bleibt also an der Methodik hängen. Ich habe die Hippursäurebestimmung derart angestellt, dass ich den Alkoholextract des alkalisch eingedampften Urins vorsichtig abdampfte, mit Salzsäure zerlegt und, nachdem er mit Petroläther ausgeschüttelt worden war, mit Essigäther extrahirte. Den Essigäther liess ich in offener Schale verdampfen, verseifte den Rückstand durch mehrstündiges Kochen mit KOH am Rückflusskühler und unterwarf schliesslich die Benzoesäure nach Ansäuern der alkalischen Lösung durch Phosphorsäure der Dampfstromdestillation. Die Benzoesäure wurde dann gravimetrisch festgestellt. Das Verfahren wurde seiner Zeit von Wiechowski ausprobirt und ist fraglos für den Nachweis kleiner Mengen Benzoesäure bezw. Hippursäure vortrefflich. Bei grösseren Mengen scheinen nach meinen jetzigen Erfahrungen Verluste kaum vermeidlich, und so ist es auch durchaus möglich, ja wahrscheinlich, dass die Hippursäuremengen, die ich erhalten habe, zu klein ausgefallen sind. Indessen würde das immer noch nicht die grossen Differenzen zwischen mir und Lewinski erklären.

Lewinski verwandte das Schmiedeberg-Bunge'sche Verfahren der Hippursäurebestimmung. Da ich das Verfahren genau kenne und die Leistungsfähigkeit desselben geprüft habe, so kann ich nur sagen, dass ich nicht im Stande bin, mit der souveränen Sicherheit wie Lewinski die Hippursäure mit nur einem Verlust von 2 pCt. wiederzufinden. Reinigt man gar die Hippursäure durch Umkrystallisiren mit Thierkohle, so dass die Hippursäure rein krystallisirt, so erhält man zu kleine Werthe, oft sogar viel zu kleine Werthe; es ist deshalb ja auch die Bestimmung der Hippursäure als Benzoesäure nach Dampfstromdestillation vorgeschlagen worden.

Aber ganz abgesehen davon würde diese Methode bei der Verarbeitung grösserer Hippursäuremengen beim Menschen bisher noch als die relativ brauchbarste anzusehen sein und Lewinski's Resultate durchaus als einwandsfrei anzusehen sein, wenn nicht — sich folgender unscheinbarer Passus bei Lewinski vorfände.

Lewinski sagt: „Zur Methode ist zu bemerken: der frisch entleerte Harn wurde in einer Vorlage gesammelt, in der sich 30 ccm Acid. carbol. liqu. befanden."

Mit derartig carbolisirten Harnen stellt Lewinski die Hippursäurebestimmung nach Schmiedeberg-Bunge an! Lewinski hätte sich aber wohl Folgendes überlegen können: In Alkohol ist Carbol glänzend löslich, in Essigäther ebenso, wenn nicht noch besser! Bei der Anstellung der Hippursäurebestimmung in dieser Weise bei carbolisirten Harnen bekommt man unfehlbar Carbol in den Essigätherextract und wägt unfehlbar Carbol mit der Hippursäure. Das Schlimme ist, dass, wenn man nicht daran gedacht hat, einem sehr leicht dieser Umstand entgehen kann, wie er ja Lewinski völlig entgangen ist.

Ich habe in einem Versuche die Carbolsäure vor der Hippursäurebestimmung zugesetzt und dabei natürlich viel zu grosse Werthe gegenüber der Controlbestimmung erhalten.



Dadurch entziehen sich natürlich sämmtliche Werthe Lewinski's der sicheren Beurtheilung. Die Versuche sind werthlos. Wie wunderbar hat bei Lewinski der Zufall mitgespielt, dass er ihn stets 100 pCt. der Benzoesäure wiederfinden liess!

Es lässt sich auch nicht dagegen einwenden, dass man den Harn eindampft und ebenso den Alkoholextract. Natürlich wird dabei mehr minder viel Carbol dabei entweichen, je nach dem Grade des Eindampfens, aber längst nicht alles, und eine Bestimmung, bei der man durch Zusatz von Substanzen, die in die Extractmittel hineingehen, sich ganz uncontrolirbare Verhältnisse schafft, darf man füglich nicht als chemisch bezeichnen.

Lewinski schreibt S. 399 seiner Arbeit:

„Zudem war es für die hier aufgeworfenen Fragen zweifellos von Vortheil, dass bei dieser Methode die Hippursäure in Substanz zur Darstellung gelangt, so dass eine Identificirung der gewonnenen Substanz und eine Controle ihrer Reinheit jederzeit leicht möglich war.“

Weder aber findet man in dem Protokolle seiner Versuche etwas über Schmelzpunktsanalyse, noch über Analyse des N-Gehaltes der Substanz. Ich habe gerade bei der Analyse des Schmelzpunktes in dem à la Lewinski angestellten Versuche Carbolsäurekrystalle und Hippursäurekrystalle durch ihre verschiedenen Schmelzpunkte differenziren können.

Zur Fortsetzung der von mir begonnenen und s. Zt. auch in Aussicht gestellten Versuche hatte ich Herrn Dr. Tsuchiya aufgefordert, der sich dieser Mühe unterzogen hat und dessen Methode, wie ich mich persönlich überzeugt habe, einwandsfrei war. Seine Resultate substituiren daher die Lewinski'schen, die sich in jeder Weise einer wissenschaftlichen Beurtheilung entziehen[1]).

Schliesslich möchte ich mir noch einige Bemerkungen zur Bestimmung der Hippursäure beim Menschen gestatten. Ich bin dazu angeregt durch Magnus-Levy's Untersuchungen über die Benzoe-Glykuronsäure.

Zur Bestimmung der Gesammtbenzoesäure beim Menschen reicht nach unseren jetzigen Erfahrungen die Schmiedeberg-Bunge'sche Methode nicht aus, da in den Alkoholextract zwar ein Theil der Benzoesäure-Glykuronsäure hineingeht, der alsdann als freie Benzoesäure bestimmt wird, z. Th. aber auch in dem Rückstand bleibt[2]).

Magnus-Levy schlägt deshalb für benzoesäure- und hippursäurereiche Urine vor, den Urin auf $^1/_4$—$^1/_6$ einzudampfen und ihn mit kleinen Mengen Schwefelsäure zu fällen und die ausgefallene Hippursäure nach Trocknung und Waschung zu wägen. Das Filtrat mit Aether zu extrahiren und den Aetherextract weiter auf freie Benzoesäure (die z. Th. vielleicht auch noch aus der Glykuronsäure-Benzoesäure stammen mag) und Hippursäure zu verarbeiten. Auf diese Weise sollen sich die Hippursäure und freie Benzoesäure am besten trennen lassen.

1) Siehe die Arbeit von Dr. Tsuchiya in diesem Hefte.

2) Es sei hier auch ausdrücklich betont, dass durchaus nicht immer in den Alkoholextract die gesammte Hippursäure bezw. Benzoesäure (freie) hineingeht!



Ich habe das Verfahren geprüft und möchte es für menschliche Harne dahin modificiren, dass man den (hippursäurereichen) Harn event. bei nicht zu stark alkalischer Reaction nur so weit eindampft, dass seine Concentration ca. (und wenigstens) 1 proc. Hippursäure beträgt. Zu 100 ccm Harn setzt man dann 5 ccm conc. H_2SO_4 und lässt 24 Stunden auf Eis stehen; dann fällt die Hippursäure in schönen langen Nadeln (zu 80—90 pCt. der Gesammtmenge) aus; diese Hippursäure wird abgenutscht und mit wenig Wasser gewaschen, getrocknet, dann mit Petroläther mehrmals gewaschen, getrocknet (und provisorisch gewogen).

Das Filtrat (Urin + Waschwasser) wird 5 mal mit Aether ausgeschüttelt, der Aether einige Male mit Wasser gewaschen, das zu dem Filtrat zurückgegossen wird. Den Aether lässt man in flacher Schale abdunsten, extrahirt mit Petroläther (5 × 20 ccm). (Man benutzt den zur Reinigung der Hippursäure gebrauchten.) Der Petroläther wird im Schütteltrichter mehrmals mit Barytwasser ausgeschüttelt, das Barytwasser mit Phosphorsäure angesäuert und der Dampfstromdestillation unterworfen. Das Destillat kann titrirt und auf Benzoesäure berechnet werden (freie Benzoesäure). Der Rückstand in der Porzellanschale wird in 100 ccm Wasser aufgenommen und zusammen mit der ersten (bereits provisorisch gewogenen) Hippursäure dann unter Zusatz von 100 ccm concentrirter H_2SO_4 der Dampfstromdestillation unterworfen. Das Destillat kann wieder titrirt und auf Benzoesäure (als gebundene) bezw. Hippursäure berechnet werden. (Besser ist die gravimetrische Bestimmung.)

Um nun die Gesammtbenzoesäure zu bestimmen, verfährt man nach dem Vorbilde von Pfeiffer, Bloch und Riecke[1]), indem man den Harn bei einer Concentration von 50 pCt. H_2SO_4 destillirt. Man muss es indessen aber nicht so machen, wie z. B. auch Seo es angestellt hat, dass man einfach destillirt und dann, wenn sich die Concentration geändert hat, wieder H_2O zusetzt und wieder destillirt, sondern einfacher und sicherer so, dass man den Harn bei einer Concentration von 50 pCt. H_2SO_4, die sich während des ganzen Versuches völlig aufrecht erhalten lässt, der Dampfstromdestillation unterwirft. Man destillirt dabei 2 Liter Wasser durch indem man in die Vorlage Na_2CO_3 giebt, dampft das alkalische Destillat ein und extrahirt mit Petroläther in einer Extractionsflasche, nachdem man mit HCl angesäuert hat. Der Petroläther wird in entsprechender Flasche abgeblasen und die Benzoesäure gewogen (vergl. Wiechowski, Hofmeister's Beiträge. Bd. VII).

Auf diese Weise erhält man dann 1. die Gesammtbenzoesäure, 2. die an Glykokoll gebundene und 3. die ungebundene Benzoesäure, als Differenz die Glukuronsäure-Benzoesäure.

Man kann statt dessen auch das Filtrat der Hippursäure, das mit Aether mehrmals extrahirt wurde, der Dampfdestillation unterworfen, nachdem man noch concentr. H_2SO_4 (bis zur Concentr. von 50 pCt.)

1) Mittheilungen des landwirthschaftlichen Instituts der Universität Breslau. II. 237—293. 1905.



zugesetzt hat; dann erhält man im Destillat die Glukuronsäure-Benzoesäure als Benzoesäure.

Diese Methodik der Hippursäure-Benzoesäure- und Glykoronsäurebenzoesäurebestimmung dürfte sich als die quantitativste und einwandsfreieste bei grösseren Benzoesäure- bezw. Hippursäuremengen empfehlen.

Auch bei der Schmiedeberg-Bunge'schen Hippursäurebestimmung dürfte es sich empfehlen, nach Verdunstung des Essigäthers und nach Extraction des Rückstandes mit Petroläther die Hippursäure, statt sie mit Thierkohle zu reinigen, der Dampfstromdestillation in einer Concentration von 50 pCt. H_2SO_4 zu unterwerfen und das Destillat in oben angegebener Weise gravimetrisch oder titrimetrisch zu bestimmen.

Nach der oben angegebenen Weise habe ich nun bei einem Patienten, dem 30 g Na. benzoicum verabreicht worden waren, im Harn (2 Liter) an Gesammtbenzoesäure wiederfinden können:

Durch Dampfstromdestillation mit 50 pCt. H_2SO_4

= 22,2 g Benzoesäure (das sind rund 90 pCt. der Einnahme).

An freier Benzoesäure = 0.

An glykokollgebundener Benzoesäure = 11,6 g.

Mithin waren als Benzoesäureglykuronsäure vorhanden =

10,6 g Benzoesäure = **43** pCt. der aufgenommenen Benzoesäure und **47,7** pCt. der ausgeschiedenen Benzoesäure.

Da nunmehr auf diese Weise eine exacte Trennung der drei Fractionen möglich geworden ist, verdient die Frage der Benzoesäurebindung im Organismus erneutes Interesse; ich habe gemeinsam mit Dr. Tsuchiya die Versuche darüber aufgenommen und werde in Kürze darüber berichten. (Die Versuche sind bereits abgeschlossen und werden im nächsten Heft dieser Zeitschrift publicirt.)



XLVII.

Aus der II. medicin. Universitätsklinik Berlin.

Ueber den Umfang der Hippursäuresynthese beim Menschen.

Von

Dr. **Iwaho Tsuchiya** in Tokio (Japan).

In einer Arbeit über die Rolle des Glykokolls im intermediären Eiweissstoffwechsel beim Menschen[1]) kam Brugsch auf Grund einiger Versuche nach Benzoesäurefütterung zu dem Resultat, dass man durch grosse Mengen Benzoesäure intermediär dem Menschen nicht mehr Glykokoll entziehen kann, als man nach dem erwarten kann, was wir durch die Hydrolyse des Eiweisses in vitro über den Glykokollgehalt des Eiweisses wissen.

In der Minkowski'schen Klinik hat nun Lewinski[2]) auf Grund der Arbeit von Brugsch Versuche in gleicher Richtung angestellt, wobei er fand, dass man durch Benzoesäurezufuhr beim Menschen dem Organismus Glykokollmengen entziehen kann, „deren Beziehung zum Gesammt-N den von Brugsch normirten Grenzwerth von 3 pCt. weit hinter sich lässt."

Die Versuche von Lewinski sind aber, wie Brugsch in der vorhergehenden Mittheilung kurz darlegt, für die Beurtheilung dieser Verhältnisse werthlos, weil Lewinski, um die Gefahr der Hippursäurespaltung zu umgehen, dem Harn jedesmal 30 ccm Acidum carbolicum liquefactum zugesetzt hat. Da die Carbolsäure von Alkohol und Essigäther gut aufgenommen wird, so ist das, was Lewinski als Hippursäure wog, eben nicht reine Hippursäure, sondern eine Mischung von Hippursäure und Carbol (das unter diesen Umständen auch krystallisiren kann).

Die Frage der Hippursäuresynthese steht also vorläufig noch auf dem von Brugsch verlassenen Standpunkte, dessen Versuche ich auf seine Veranlassung fortgesetzt habe.

Um der Gefahr der nachträglichen Hippursäurespaltung im Urin zu entgehen, die im Uebrigen durchaus nicht (bei saurem Urin) so gross ist, wie die Erfahrungen der Minkowski'schen Klinik zu zeigen scheinen, habe ich dem unmittelbar von den Patienten in eine Flasche entleerten

1) Centralbl. f. die Path. u. Physiol. des Stoffwechsels. 1907. No. 14.

2) Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. 58. 1908.



Urin Chloroform zugesetzt (Durchschüttelung des Urins!), wodurch jede Spaltung der Hippursäure sicher vermieden wird.

Die Benzoesäure wurde in kleineren Portionen über den Tag (d. h. innerhalb 12 Stunden) vertheilt gegeben, der Harn während 24 Stunden, vom Beginn des Versuches an gerechnet, aufgefangen.

Als Verfahren der Hippursäurebestimmung wählte ich die von Schmiedeberg und Bunge angegebene Methode, wobei ich zum Ansäuern des Alkoholextractes in den meisten Fällen Phosphorsäure statt Salzsäure verwandte; im Uebrigen wurde meine Bestimmung der Hippursäure ganz nach der von den Autoren gegebenen Vorschrift ausgeführt.

Die Personen, denen die Benzoesäure verabreicht wurde, waren Patienten, die nur an arthritischen Beschwerden litten, deren innere Organe aber sonst völlig gesund waren.

Versuch I.

Frau E. 50 Jahre. Erhält innerhalb 12 Stunden 2 mal 2 g Acidum benzoicum.

24 stündige Harnmenge 1000 ccm.
Ausgeschieden:
Gesammt-N = **13,02** g.
Hippursäure = **2,136** g.
Glykokoll-N in der Hippursäure = **0,167** g.
Demnach Glykokoll: Gesammt-N = **1,28** pCt.

Versuch II.

Frau E. 50 Jahre. Erhält innerhalb 12 Stunden 3 mal 2 g Acidum benzoicum.

24 stündige Harnmenge 1900 ccm.
Ausgeschieden:
Gesammt-N = **13,98** g.
Hippursäure = **3,28** g.
Glykokoll-N in der Hippursäure = **0,256** g.
Glykokoll-N: Gesammt-N = **1,83** pCt.

Versuch III.

Frau E. 50 Jahre. Erhält innerhalb 12 Stunden 15 g Acidum benzoicum (in 5 Portionen).

24 stündige Harnmenge = 2680 ccm.
Gesammt-N = **12,16** g.
Hippursäure = **4,88** g.
Glykokoll-N in der Hippursäure = **0,382** g.
Glykokoll-N: Gesammt-N = **3,14** pCt.

Versuch IV.

Frau E. 50 Jahre. Erhält innerhalb 12 Stunden (in 5 Portionen) 20 g Acidum benzoicum.

24 stündige Harnmenge = 1820 ccm.
Gesammt-N = **11,62** g.
Hippursäure = **6,701** g.
Glykokoll-N in der Hippursäure = **0,524** g.
Glykokoll-N: Gesammt-N = **4,51** pCt.



Versuch V.

Frau E. 50 Jahre. Erhält innerhalb 12 Stunden (in 5 Portionen) 15 g benzoesaures Natron = 12,3 g Benzoesäure.
Gesammt-N = **11,38** g.
Hippursäure = **6,92** g.
Glykokoll-N in der Hippursäure = **0,541** g.
Glykokoll-N: Gesammt-N = **4,75** pCt.

Versuch VI.

Frau E. 50 Jahre. Erhält innerhalb 12 Stunden (in 5 Portionen) 20 g benzoesaures Natron = **16,4** g Benzoesäure.
Ausgeschieden:
Urinmenge 2250 ccm.
Gesammt-N = 11,66 g.
Hippursäure = **11,5** g.
Glykokoll-N in der Hippursäure = **0,899** g.
Glykokoll-N: Gesammt-N = **7,71** pCt.

Versuch VII.

Frau B. 40 Jahre. Erhält innerhalb 12 Stunden (in 5 Portionen) 15 g benzoesaures Natron = 12,3 g Benzoesäure.
Ausgeschieden:
Urinmenge 1070 ccm (innerhalb 12 Stunden).
Gesammt-N = 6,08 g.
Hippursäure = 4,43 g.
Glykokoll-N in der Hippursäure = **0,346** g.
Glykokoll-N: Gesammt-N = 5,7 pCt.

Versuch VIII.

Patient G. 50 Jahre. Erhält innerhalb 12 Stunden (in 6 Portionen) 30 g benzoesaures Natron = **24,6** g Acidum benzoicum.
Ausgeschieden:
Urinmenge = 2000 ccm.
Gesammt-N = **12,04** g.
Hippursäure = 17 g[1]).
Glykokoll-N in der Hippursäure = **1,33** g.
Glykokoll-N: Gesammt-N = **11,04** pCt.

Ueberblicken wir diese Versuche, so ergiebt sich zunächst, dass man allerdings durch sehr grosse, über den Tag vertheilte Dosen von Benzoesäure dem menschlichen Organismus mehr Glykokoll entziehen kann, als dem Werthe entspricht, den man in vitro durch Hydrolyse einer Menge Eiweiss erhält, welche der während der Benzoesäureausscheidung ausgeschiedenen Stickstoffmenge des Harns adaequat ist. Indessen sind die Maximalwerthe keineswegs derartig grosse, dass man ohne Weiteres anzunehmen berechtigt wäre, dass beim Menschen das Glykokoll wirklich

1) Die Bestimmung der Hippursäure wurde hier nach einer anderen Methode ausgeführt (s. die vorangehende Arbeit von Brugsch).



auf anderem Wege entstünde als durch fermentative Hydrolyse des Eiweisses. Vergleicht man die durch Benzoesäure herausgezogenen N-Mengen in ihrer Relation zum Gesammtstickstoff mit den Mengen, die man beim ausgesprochenen Herbivoren herausziehen kann, so tritt das Hippursäurepaarungsvermögen beim Menschen fraglos zurück gegenüber dem Herbivoren. So fand beispielsweise Wiechowski[1]) beim Kaninchen das Verhältniss von $\frac{\text{Glykokoll-N}}{\text{Gesammt-N}}$ bis auf 64 pCt. heraufgehend, Magnus-Levy[2]) beim Hammel bis zu 27,8 pCt. Allerdings lässt sich der Einwand erheben, dass auch beim Menschen durch noch viel grössere Dosen sich der Quotient $\frac{\text{Glykokoll-N}}{\text{Gesammt-N}}$ in die Höhe treiben lässt, das mag ja sein, indessen ist es unwahrscheinlich, dass sich auch dann dieser Quotient bis zu solcher Höhe erhebt, wie bei den Herbivoren.

Verfolgt man in unseren Versuchen das Verhältniss der als Hippursäure ausgeschiedenen Benzoesäure zu der eingegebenen Benzoesäure, so erhalten wir folgende Werthe:

Versuch No.		a Eingegebene Benzoesäure in Gramm	b Ausgeschiedene Hippursäure auf Benzoesäure berechnet	$\frac{b \times 100}{a}$ pCt.
I	Versuche mit reiner Benzoesäure	4	1,455	36,4
II		6	2,234	37,2
III		15	3,323	22,15
IV		20	4,56	22,8
V	Versuche mit Benzoesäure-Natron	12,3	4,61	37,5
VI		16,4	7,83	47,8
VIII		24,6	11,58	47,1

Ueberblickt man diese Zahlen, so kann man Folgendes sagen: Entweder ist die verabreichte Benzoesäure nicht ganz resorbirt worden, oder aber der Körper des Menschen ist principiell nicht im Stande, die gesammte Benzoesäure mit Glykokoll zu entgiften. Den Rest würde er dann entweder als freie Benzoesäure oder als eine in anderer Form gebundene Benzoesäure ausscheiden müssen[3]). Dass er letzteres wirklich thut, nehmen wir vorweg und bemerken gleichzeitig, dass nach unseren gemeinsam mit Brugsch erhobenen Erfahrungen, die wir demnächst publiciren werden, die Bindung der Benzoesäure in anderer Form beim Menschen eine grosse Rolle spielt.

Was die Resorption anbelangt, so wird benzoesaures Natron nach unseren Erfahrungen anscheinend vollständig resorbirt, darüber werden wir demnächst ebenfalls mit Brugsch zusammen berichten; indessen scheint es, als ob die Benzoesäure, als solche verfüttert, nicht so gut

1) Hofmeister's Beiträge. Bd. VII.

2) Münch. med. Wochenschr. 1905. S. 2168.

3) Die Möglichkeit einer Oxydation von Benzoesäure käme allerdings auch in Frage; darüber werden wir später berichten.

resorbirt würde, daher die relativ niedrigen Werthe des Verhältnisses $\frac{\text{Hippursäure}}{\text{eingenommene Benzoesäure}}$ in den Versuchen III und IV.

Wäre nun der Organismus wirklich im Stande, selbst bei sehr grossen Dosen von verabreichter Benzoesäure stets bis zu 50 pCt. der Benzoesäure zu entgiften, so liesse sich a priori das Maximum der Glykokollausscheidung (bei Kenntniss der N-Menge des 24 Stunden-Harns) berechnen. Indessen beweisen Versuche von Weiske[1]) und Magnus-Levy[2]), dass beim Hammel das Hippursäuresynthesevermögen doch bis zu einem gewissen Grade limitirt ist. 15 g Benzoesäure wandelt der Hammel noch glatt in Hippursäure um. Bei Dosen von 40—50 g wird indessen bereits 11—15,8 (Minimalwerthe!) in anderer Weise als an Glykokoll gepaart ausgeschieden; dabei scheint nach den in der Literatur vorliegenden Versuchen die Hippursäuresynthese progressiv mit der verabreichten Dosis Benzoesäure abzunehmen. Das Gleiche sollte man auch für den Menschen annehmen; dass dem wirklich so ist, werden unsere Versuche, die wir weiter unternommen haben, lehren.

---

1) Zeitschr. f. Biol. Bd. 12.

2) l. c.

XLVIII.

Aus der II. medicinischen Klinik der Königl. Charité.

Ein Beitrag zum Verhalten des Trypsins jenseits der Darmwand.

Von

Dr. **Karl Bamberg,**

Vol.-Assistent der Klinik.

Es giebt in der menschlichen wie in der thierexperimentellen Pathologie Processe, bei denen viel Pankreaszellinhalt bezüglich Pankreassecret vom Peritoneum aus zur Resorption gelangen muss, Processe, die man als acute Pankreatitis, acute Pankreasnekrose, oder auch besser mit Chiari (1) als „Pankreasautodigestion" bezeichnet.

Die Resorption dieser Stoffe führt, wie v. Bergmann (2) und Guleke (2) gezeigt haben, zur tödtlichen Vergiftung. Es besteht die Möglichkeit, dass als Folge der vermehrten Resorption grössere Mengen von aus dem Pankreas stammenden Substanzen im Urin ausgeschieden werden. Vor Allem ist demnach zu prüfen, ob Trypsin im Urin erscheint, und dann, ob gewisse Serumveränderungen in Bezug auf tryptische und antitryptische Kräfte sich bemerkbar machen. Beides könnte diagnostische Bedeutung gewinnen.

Es ist dies ein Gedankengang, dem v. Bergmann wiederholt gefolgt ist. Im Anschluss an seine und Guleke's experimentelle Arbeiten bezüglich des Wesens und der Todesursache bei acuter Pankreasautodigestion habe ich auf Veranlassung von Dr. v. Bergmann die folgenden Untersuchungen angestellt, die sich uns bald dahin erweiterten, allgemeiner zu fragen, was wird aus dem Trypsin, bezüglich den tryptischen Fermenten überhaupt jenseits der Darmwand? Während der Verdauung müssen ja höchst wahrscheinlich erhebliche Trypsinmengen in die Blutbahn gelangen, welches ist dort ihr Schicksal, und wie verhält sich Trypsin, das auf anderem Wege beigebracht wird, etwa subcutan oder vom Peritoneum aus in der Art, wie es bei den Experimenten zur Erzeugung acuter Pankreasautolyse v. Bergmann (2) und Guleke (2) ausgeführt haben?

Die nächste Aufgabe war es, in obigem Sinne die schon oft studirten Fragen nach dem Auftreten von Trypsin im Harn unter normalen und pathologischen Bedingungen noch einmal anzugehen.



Die Literatur über dieses Gebiet ist sehr umfangreich. Aeltere Annahmen über ein regelmässiges Vorhandensein von Trypsin im Harn (Sahli, Gehrig) wurden durch eine gründliche Kritik Leo's (3) beseitigt. Eine eingehende Arbeit Hoffmann's (4), bei Grützner ausgeführt, kam dann ebenfalls zu dem Ergebniss, dass Trypsin im Harn in der Norm niemals vorkommt. Für unsere Fragestellung ist aber ein Befund von ganz besonderer Bedeutung, auf den Hoffmann ganz am Schluss seiner Arbeit hinweist. Er fand bei einem Kaninchen nach Unterbindung des Ductus pancreaticus Trypsin in reichlicher Menge im Harn. Die späteren Befunde in der Literatur sind fast durchgehend dahin einig, dass Trypsin im Harn nicht vorkommt. Nur in neuester Zeit wurden positive Resultate publicirt von Brodzki (5). Das Widersprechende erklärt sich zum Theil in der Schwierigkeit einer für den Urin völlig einwandsfreien Methode. Das Lösen einer Fibrinflocke, das Verweilen von Mett'schen Röhren durch lange Stunden in einer Flüssigkeit von so wechselnder Salzconcentration wie dem Harn, das leichte Faulen des alkalisch gemachten Urins u. s. w. trug zum Theil Schuld an den widersprechenden Resultaten. v. Bergmann hat nun vor längerer Zeit bei normalen und im Gegensatz dazu bei Hunden nach experimenteller Pankreasautodigestion versucht, Trypsin im Harn aufzufinden. Fast alle verfügbaren Methoden wurden herangezogen: Der Nachweis durch die Lösung einer einfachen Fibrinflocke, oder die Verdauung von Eiweissscheibchen, der Nachweis mit durch Magdalaroth gefärbtem Fibrin, der Nachweis mit Mett'schen Röhren, auch nach Gewinnung des Ferments im Uranylacetatniederschlage. Am einwandsfreiesten erschien noch die Methode von Schumm. Sie besteht im Auftreten von Tyrosinnadeln in einer Lösung von Wittepepton als Ausdruck der tryptischen Verdauung. Neben ganz vorwiegend negativen Resultaten gelang v. Bergmann in einem Falle experimenteller acuter Pankreasnekrose des Hundes mit der Schumm'schen Methode der Nachweis von Trypsin im Urin. Die Versuche sind eben wegen ihres vorwiegend negativen Charakters anderwärts nicht publicirt worden.

Die abgebrochenen Versuche nahm ich nun wieder auf, nachdem uns Fuld im Herbst 1907 die jetzt viel citirte Methode eines quantitativen Trypsinnachweises zur Verfügung gestellt hatte. Gross (6) hat vor Fuld eine fast gleiche Methode publicirt. Nunmehr war Aussicht vorhanden, das Problem zur Entscheidung zu führen.

Ich habe auf die Technik der Methode, die von uns zum Nachweise antitryptischer Wirkung erweitert wurde, an dieser Stelle nicht ausführlich einzugehen, ist sie doch in einer Arbeit von v. Bergmann und Kurt Meyer (7) ausführlich in Bezug auf ihre Technik publicirt worden. Gerade für den Nachweis von Trypsin im Harn bietet die Caseinmethode im Gegensatz zu den früheren erhebliche Vortheile. Vor Allem kommt die Gefahr, die frühere Untersucher vielfach irre geleitet hat, nämlich die bakterielle Zersetzung des Urins nicht in Betracht, da man im Stande ist, im frisch gelassenen Urin, nachdem er eine halbe Stunde im Brutschrank geblieben ist, schon das Resultat zu erhalten. Die überaus einfache Methode, bei der alle Controlen bequem angestellt

werden können, dürfte so sicher sein, dass technische Irrthümer wohl mit Gewissheit ausgeschaltet werden können.

Man hat geltend gemacht, Trypsin werde im Harn deshalb nicht gefunden, weil in der meist sauren Lösung das Harnpepsin das Trypsin zerstöre, oder weil der Urin überhaupt nachtheilige Wirkung auf das Trypsin habe.

Nachdem ich mich überzeugt hatte, dass ich mit der von mir gewählten Versuchsanordnung ein Decimilligramm des Trypsin. purissimum Grübler in Lösung noch deutlich nachweisen konnte, und dass die gleiche Menge einer 1 proc. Lösung stets fast genau gleich starke tryptische Wirkung entfaltete (gleiche Lösungsbedingungen und Alkalescenz vorausgesetzt), setzte ich zu 10 ccm menschlichen Urins, ebenso zu Kaninchen- und Hundeharn 1 ccm einer 1 proc. Trypsinlösung. Nach 10 und 24 Stunden bei Zimmertemperatur, auch nach 10stündigem Verweilen im Thermostaten war Trypsin auch in saurem Urin noch in Mengen nachweisbar, die mit der Controle, bei der das Trypsin lediglich mit physiologischer Kochsalzlösung versetzt war, gut übereinstimmten. Gleichzeitig mit dem Zusatz der Caseinlösung wurden die Urine selbstverständlich neutralisirt beziehungsweise schwach alkalisch gemacht (s. Tabelle I).

Tabelle I.

Menschenharn sauer 9 ccm + 1 ccm einer einprocentigen Trypsinlösung (Trypsin. purissimum Grübler).

Nach 10 und 24 Stunden bei Zimmertemperatur; beide Mal derselbe Ausfall und zwar

1 proc. Trypsinlösung ccm	Kochsalzlösung ccm	Caseinlösung ccm	Ausfall
1,0	0	2	verdaut
0,5	0,5	2	verdaut
0,1	0,9	2	nicht verdaut
0	1	2	nicht verdaut

Nach 10 und 24 Stunden in Thermostaten (2 gleiche Versuche).

1 proc. Trypsinlösung ccm	Kochsalzlösung ccm	Caseinlösung ccm	Ausfall
1,0	0	2	verdaut
0,5	0,5	2	verdaut
0,1	0,9	2	nicht verdaut
0	1	2	nicht verdaut

Also auch nach 24 Stunden im Brutschrank kein Zurückgehen der tryptischen Wirkung.

Damit ist gezeigt, dass die angenommene secundäre Zerstörung des Trypsins im Urin eine wesentliche Rolle nicht spielt, also auch nicht den Grund für die negativen Befunde des Trypsins im Urin abgeben kann.

Ich habe dann 14 menschliche Urine und 8 Hunde-Urine auf ihren Trypsingehalt untersucht. Die Controlen wurden stets in der Weise ausgeführt, dass die Urine in zwei Portionen getheilt wurden; die eine Portion wurde aufgekocht, die andere nicht, mit beiden Proben wurden



die gleichen Reihen angesetzt. Jedesmal ergab sich, dass in beiden Reihen die Resultate völlig übereinstimmten, dass also eine Verdauung des Caseins niemals stattgefunden hatte, im Gegensatz zu anderen Controlversuchen, bei denen eine Spur Trypsinlösung (0,05 ccm einer 1 proc. Lösung) zu 0,5 Urin zugesetzt waren; zur grösseren Anschaulichkeit setze ich eines zahlreicher dieses Verhalten illustrirender Beispiele hierher (s. Tabelle II).

Tabelle II.

Urinmenge ccm	Kochsalzlösung ccm	Caseinlösung ccm	Ausfall
5	0	2	nicht verdaut
3	0	2	do.
1	0	2	do.
0,5	0,5	2	do.
0,3	0,7	2	do.
0,2	0,8	2	do.
0,1	0,9	2	do.
Controle { 0,5 + 0,05 ccm einer 1 proc. Trypsinlösung	0,5	2	verdaut

In der Meinung, dass die Verdauungsthätigkeit einen Einfluss in Bezug auf die Trypsinausscheidung haben könne, habe ich bei denselben Individuen, Menschen wie Hunden, zu verschiedenen Zeiten nach reichlicher Nahrungsaufnahme den Urin untersucht, aber stets mit negativem Erfolge.

Ich komme also zunächst zu dem Schlusse, dass im menschlichen, wie im Kaninchen- und Hundeurin normaler Weise eine tryptische Wirkung nicht nachweisbar wird mit einer Methode, welche im Stande ist, in 5 ccm Urin noch 0,05 ccm Trypsinlösung (1 proc. Lösung des Trypsin purissimum Grübler), d. h. 5 Decimilligramm des Pulvers ganz unzweifelhaft nachzuweisen.

Mein Resultat steht mit den älteren Angaben, soweit sie der Kritik standgehalten haben, vollkommen im Einklang, scheint aber zu widersprechen den jüngsten Befunden von Brodzki (5), die für den Säuglingsurin bis zu einem gewissen Grade von Benfey (8) bestätigt worden sind. So chemisch einwandsfrei in der That der Nachweis einer proteolytischen Wirkung dadurch sein mag, dass der nicht coagulable Stickstoff einer eiweisshaltigen Flüssigkeit zunimmt (Methode von Brodzki), so sehr ist doch zu bedenken, dass bei der bekannten Schwierigkeit, Eiweiss quantitativ in saurer Lösung zu coaguliren, auf kleine Differenzen kein Gewicht gelegt werden darf. Es ist die Methode, durch Fällung mit Säuren nachzuweisen, ob Casein in einer Lösung noch vorhanden ist, gewiss chemisch auch etwas Zuverlässiges, wenn man bedenkt, dass die Urine für unseren Nachweis immer stark verdünnt sind. Dass Brodzki und Benfey aber auch erheblichere Unterschiede im Stickstoff gefunden haben, als sie durch solche Irrthümer zu erklären wären,



steht ausser Frage. Der Gegensatz meiner und ihrer Resultate liegt meines Erachtens einfach darin begründet, dass sie 24 Stunden dem Ferment Gelegenheit gegeben haben, verdauend einzuwirken, ich dagegen nur 30 Minuten. In der That fand sich denn auch eine proteolytische Wirkung, wenn ich, mit Mengenverhältnissen des Trypsins arbeitend, die nach 30 Minuten nicht nachweisbar waren, meine Eprouvetten 24 Stunden lang im Brutschranke stehen liess. Ich bin näher diesem Verhalten nicht nachgegangen. Für unsere specielle klinische Fragestellung kommt es vor Allem an auf das quantitative Resultat, dass in 5 ccm normalen Urins jedenfalls weniger als 5 Decimilligramm trockenen käuflichen Trypsinpulvers enthalten sein müssen, denn eine grössere Menge wäre mit meiner Methode mit Sicherheit nachweisbar gewesen. Kleinere Mengen Trypsin, die immerhin für andere Fragestellungen wichtig sein mögen, lassen sich mit meiner Versuchsanordnung nicht nachweisen; über sie wird also hier kein Urtheil abgegeben. Gerade darin liegt aber ein Vortheil unserer Methode, dass wir, und darauf kommt es für unsere Zwecke an, ein quantitatives Minimalmaass besitzen.

Ich habe nun 5—7 kg schweren Hunden Trypsinlösungen subcutan beigebracht und verfolgt, bei welchen Dosen und wie lange nach der Injection Trypsin im Harn auftritt. Auch bei Dosen von 0,5 g trockenen Pulvers, als Lösung injicirt, war kein Trypsin im Urin nachweisbar. Dagegen fand sich nach subcutaner Injection einer Lösung von 1,0 Trypsin purissimum Grübler eine deutliche Ausscheidung, die über 24 Stunden anhielt und nach approximativer Berechnung etwa die Hälfte der eingeführten Dosis wieder erscheinen liess. Ich mache dabei allerdings die willkürliche Annahme, dass das Proferment, welches wohl auch im Pulver enthalten ist, nicht weiter beim Passiren des Körpers activirt wurde. Damit ist gezeigt, dass erst gewaltige Dosen vom Körper in der Form wirksamen Trypsin durch den Harn in nennenswerther Menge eliminirt werden. Es kommt also anscheinend parenteral zugeführtes Trypsin nicht leichter zur Ausscheidung, wie in den Darm nach einer Mahlzeit ergossenes verdauendes Secret.

Schwindet damit die Hoffnung auch beinahe vollständig bei chronischem Zugrundegehen von Pankreasgewebe, etwa der Entwickelung einer Pankreasnekrose, Trypsin im Harn zu finden, so wäre in einzelnen klinischen Fällen sehr beschleunigter Pankreasautolyse ein Auftreten immer noch denkbar. Ich habe, ganz analog wie v. Bergmann und Gulcke vorgegangen sind, das Pankreas eines Hundes in die Bauchhöhle eines anderen Versuchsthieres implantirt. Ich beobachtete ganz wie sie dieselben Vergiftungserscheinungen, die rasch innerhalb 24 Stunden zum Tode führten, und kann auch den typischen Sectionsbefund nur bestätigen; zum Theil sah ich ebenfalls schöne Fettgewebsnekrosen in der Bauchhöhle, namentlich an Stellen, die mit den Pankreasstückchen in unmittelbarer Berührung gewesen waren. Im Urin fand sich einmal Trypsin unter 6 Fällen gerade eben nachweisbar; sonst waren auch hier die Befunde stets negativ.

Endlich hatte ich Gelegenheit, an einem von Herrn Dr. Brugsch



operirten Hunde den Urin nach Unterbindung des Hauptpankreasganges zu untersuchen. Ich erhielt ebenfalls ein negatives Resultat.

Zusammengenommen mit dem einen positiven Resultate Hoffmann's am Kaninchen, mit dem positiven Befunde v. Bergmann's, von dem ich oben berichten durfte, führen auch meine Untersuchungen zu dem Schlusse, dass wohl einmal bei acutestem Zugrunde gehen des ganzen Pankreas klinisch Trypsin im Urin gefunden werden könnte, dass aber bei Weitem in der Mehrzahl der Fälle gerade wie in unseren Experimenten das Resultat ein negatives sein dürfte. Aussicht auf diagnostische Verwerthbarkeit dieses Befundes besteht also so gut wie nicht.

All dies Beobachtete lehrt uns in Uebereinstimmung mit den früheren Autoren, dass Trypsin erst bei Ueberflutung des Organismus in nennenswerther Weise zur Ausscheidung gelangen kann, dass dagegen schon von sehr erheblichen Mengen nichts oder so gut wie nichts im Urin erscheint.

Was wird aus dem Trypsin im Organismus? Die gewöhnliche Annahme, dass es zerstört wird, erscheint mir nicht die einzige Möglichkeit. Es giebt mehrere solche, ausser der eigentlichen „Zerstörung“, d. h. wohl der chemischen totalen Destruction, nämlich ein Verschwinden des Trypsins durch

1. Ablagerung in den Organen,
2. Neutralisation durch einen Antikörper,
3. endlich Dissociation des wirksamen Complexes, wenn man die Annahme macht, dass erst das Zusammentreten von Protrypsin und Kinase das eigentliche active Trypsin ausmacht. Die Forschung über die proteolytischen Fermente in den Organen (autolytische Fermente) hat erschlossen, dass es andere proteolytische Fermente sind, als das Pankreastrypsin [Jakobi (9)]. Aehnlich steht es mit dem jüngst viel studirten proteolytischen Leukocytenferment [Jochmann und Müller (10)]. Es ist aber dennoch möglich, dass neben den autolytischen Fermenten auch Pankreastrypsin in den Organen unter Umständen vorhanden ist. Wichtiger erschien, den Zusammenhang mit dem antitryptischen Verhalten des Serums zu ergründen, wie er seit den Arbeiten Hahn's (11), Landsteiner's (12), Glässner's (13), Camus' und Gley's (14) u. A. m. bekannt ist.

Wir überzeugten uns, wie gut gerade eine antitryptische Function mit unserer Methode nachgewiesen werden kann, indem wir einfach die tryptische Kraft einer Lösung mit und ohne Serumzusatz miteinander verglichen. Enteiweisste ich übrigens das Serum mit Kaolin, und versuchte ich dann die antitryptische Kraft im Filtrat festzustellen, so war diese verloren gegangen.

Die von uns geübte Methode fand später Verwendung für eine Austitrirung klinischer Fälle zum Zwecke einer Nachprüfung der Brieger'schen Antitrypsinbestimmung, wie v. Bergmann und Meyer (7) auseinandergesetzt haben. Niemals, auch nicht nach grössten Injectionen von Trypsin oder nach experimenteller Pankreasautolyse im Cavum peritonei wurde die antitryptische Kraft des Serums überneutralisirt,



d. h. niemals ist im Serum nach solchen Eingriffen von mir proteolytische Wirksamkeit gefunden worden. Dagegen beobachtete ich öfters ein verschieden starkes antitryptisches Verhalten im Serum der Hunde. Diese Schwankungen sind von mir nicht völlig aufgeklärt worden. Es zeigte sich aber jedenfalls nach Trypsininjection jedesmal eine Vermehrung des Antitrypsins, ebenso wiederholt nach experimenteller Pankreasautodigestion. Ich habe dies mit v. Bergmann in der Berliner klinischen Wochenschrift mitgetheilt und weise auf diese Publication hin (15). Das gleiche Thier zeigte nach Trypsininjection einen höheren Titer wie vorher, und das schon nach allerkürzester Zeit; daraus scheint hervorzugehen die Fähigkeit des Organismus, mit antitryptischen Stoffen sehr schnell auf Trypsineinfuhr zu antworten, sodass es eben nicht zum Auftreten überschüssigen Trypsins im Organismus kommt. Die Regelmässigkeit einer gewissermaassen immunisatorischen Antitrypsinbildung ist durch weitere Thierversuche noch sicher zu stellen.

Die letzte Möglichkeit, der ich mich zuwandte, liegt in der Annahme begründet, dass das Trypsin gewissermaassen latent würde; fassen doch manche, vor allem Delezenne (16) die Umwandlung von Protrypsin in Trypsin so auf, wie eine Vereinigung von Protrypsin und Kinase zum eigentlichen Trypsin, analog etwa wie in der modernen Blutgerinnungslehre das Thrombin ein complexer Stoff ist und ähnlich die meisten Hämolysine. In diesem Sinne habe ich studirt, ob im Urin oder im Serum ein durch Kinase activirbares Protrypsin vorhanden ist. So wurde ich zum Studium der Enterokinase geführt, gegen die ja nach Delezenne das Antitrypsin des Serums gerichtet ist, sodass dieses eigentlich eine Antienterokinase wäre. Nach Delezenne's Vorschriften habe ich Kinase aus abgeschabter Dünndarmschleimhaut wie aus frischem Fibrin gewonnen und mich überzeugt, dass im Urin auch durch Kinase activirbares Protrypsin nicht vorhanden ist. Es konnte mit meiner Enterokinase sehr schön demonstrirt werden, dass die verwendete Trypsinlösung reichlich Protrypsin enthält, d. h. nach Kinasezusatz war der Titer proteolytischer Wirksamkeit ein viel höherer (s. Tabelle III).

Versuche, nachzuweisen, ob das Antitrypsin wirklich eine Antienterokinase ist, haben noch zu keinem einwandsfreien Resultate geführt. Es ergab sich bei bestimmten Mengenverhältnissen ein paradoxes Verhalten, das an Analogien mit der Complementablenkung erinnert, wenn man Kinase und Protrypsin vergleicht mit Complement und Amboceptor. Ein Amboceptorüberschuss scheint die Proteolyse durch solche Ablenkung hemmen zu können.

v. Bergmann und Meyer sind des Weiteren damit beschäftigt, die Rolle der Kinase und des Protrypsins in diesem Sinne zu untersuchen. Soviel geht aber schon aus meinen Untersuchungen hervor, dass die antitryptische Kraft im Serum, die schnell um ein Mehrfaches gesteigert werden kann, genügt, selbst grosse Mengen durch den Darm oder auf anderem Wege aufgenommenes Trypsin zu neutralisiren. Das erscheint nach



Tabelle III.

a)

Serum ccm	1 proc. Trypsinlösung ccm	Kochsalzlösung ccm	Caseinlösung ccm	Ausfall
1	0,2	0	2	nicht verdaut
0,5	0,2	0,5	2	do.
0,3	0,2	0,7	2	do.
0,2	0,2	0,8	2	do.
$^{1}/_{10}$ 1,0	0,2	0	2	do.
$^{1}/_{10}$ 0,5	0,2	0,5	2	do.
$^{1}/_{10}$ **0,3**	0,2	0,7	2	verdaut
$^{1}/_{10}$ 0,2	0,2	0,8	2	do.
$^{1}/_{100}$ 1,0	0,2	0	2	do.

b)

Serum ccm	1 proc. Trypsinlösung ccm	Enterokinase ccm	Kochsalzlösung ccm	Caseinlösung ccm	Ausfall
$^{1}/_{10}$ 0,5	0,2	0,5	0,5	2	verdaut
$^{1}/_{10}$ 0,5	0,2	0,05	0,5	2	do.
$^{1}/_{10}$ 0,5	0,2	0,005	0,5	2	do.
	0	0,5	0,5	2	nicht verdaut

allem Vorausgegangenen der Grund, weshalb keine oder nur unwesentliche Mengen von wirksamem Trypsin durch den Harn eliminirt werden.

Literatur.

1) Chiari, Zeitschr. f. Heilk. Bd. 18. — Prager med. Wochenschr. 1900. — Verhandl. d. Deutschen pathol. Ges. Bd. 5.
2) v. Bergmann, Zeitschr. f. experim. Pathol. u. Ther. Bd. 3. S. 401. 1906. — Guleke, Arch. f. klin. Chir. Bd. 78 u. 81. 1906 u. 1908.
3) Leo, Pflüger's Arch. Bd. 39. S. 246.
4) Hoffmann, Pflüger's Arch. Bd. 41. S. 148.
5) Brodzki, Zeitschr. f. klin. Med. Bd. 63. 1907.
6) Gross, Arch. f. exper. Pharm. Bd. 58. 1907.
7) v. Bergmann u. Meyer, Berlin. klin. Wochenschr. 1908. No. 37.
8) Benfey, Biochemische Zeitschrift. Bd. 10. 1908.
9) Jakobi, Ergebnisse der Physiol. Bd. 11. S. 213 ff.
10) Jochmann u. Müller, Münch. med. Wochenschr. 1906. No. 29, 31. 1907. No. 8.
11) Hahn, Berl. klin. Wochenschr. 1897.
12) Landsteiner, Centralbl. f. Bakt. 1900.
13) Glässner, Hoffmeister's Beiträge. Bd. 4. S. 79.
14) Kamus u. Gley, Comptes rendus de la soc. de biol. Tome 49. p. 829. 1897.
15) v. Bergmann u. Bamberg, Berl. klin. Wochenschr. 1908. No. 30.
16) Delezenne, Comptes rendus de la soc. de biol. Tome 53—55.

XLIX.

Aus der II. medicin. Universitätsklinik und der chemischen Abtheilung des pathologischen Universitäts-Instituts zu Berlin.

Zur Kenntniss der prämortalen Stickstoffsteigerung[1]).

Von

Dr. **Karl Reicher,**

poliklin. Assistent.

Zu den strittigen Fragen des Hungerstoffwechsels gehört trotz der Arbeiten von E. Voit, F. N. Schulz und ihren Schülern noch immer die Frage nach der Ursache des prämortalen Anschwellens der Eiweisszersetzung. Während Voit die Verarmung des Organismus an Fett dafür verantwortlich macht, beschuldigt Schulz Nekrosen grösserer Zellcomplexe und Autointoxicationen einer ursächlichen Rolle. Es verlohnte sich daher, dieser Frage mit Zuhülfenahme der Dunkelfeldbeleuchtung näher zu treten und damit gleichzeitig zu untersuchen, ob man nicht auf diese Weise überhaupt das Eintreten von Fett in den Stoffwechsel und die Dauer dieser Betheiligung annähernd bestimmen könnte? Es ist Ihnen ja, meine Herren, bekannt, dass man im Blute ultramikroskopisch unter bestimmten Verhältnissen, am schönsten nach Fettnahrung, lebhaft tanzende Theilchen sieht, die frühere Untersucher (Mühlmann, Neumannn, Neisser und Bräuning, Schelble) mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit durch chemische und Farbstoffreactionen sowie durch Schmelzpunktbestimmungen als Fett bezw. Lipoide agnoscirt haben. Es ist nun selbstverständlich, dass bei einem im Vergleich zur Verdauung theilweise entgegengesetzten Transporte des Fettes aus den Depots zu den Stätten des Verbrauchs die Ultratheilchen, die man vielleicht als Steatoconien bezeichnen könnte, ebenfalls in Erscheinung treten.

Eine Vermehrung des Blutfettes bei hungernden Thieren unter gelegentlicher Hervorrufung einer Lipämie ist ja seit den Untersuchungen von Daddi, Schulz und Miescher bekannt, und zwar wies speciell Schulz eine regelmässige Erhöhung des Blutfettgehaltes im Hungerzustande um 30—100 pCt. nach, während Daddi bloss bei kurz

1) Nach einem am 5. November 1908 in der Gesellschaft der Charitéärzte gehaltenen Vortrage.



dauernder Karenz zu gleichen Resultaten kam, nach mehr als 14tägigem Hunger dagegen den Aetherextract des Blutes wieder abnehmen sah, ein Befund, der auch für unsere Untersuchungen von Bedeutung ist. Kumagava und Kaneda ermittelten bei einem hungernden Hunde 0,49 pCt., bei einem gefütterten Controlthier 0,22 pCt. Fett im Blute. Bönniger konnte diese Befunde bei chronischer Unterernährung des Menschen in einem Falle von Oesophaguscarcinom (1,4 pCt. Blutfett gegenüber 0,75—0,85 der Norm) bestätigen. Auf welchem Wege der Fetttransport im Hunger vor sich geht, ob wesentlich auf enterogenem oder parenteralen, darüber habe ich topographische quantitative Fettbestimmungen angestellt, welche indess noch zu keinem einheitlichen Resultate geführt haben. Die Momente, welche den gesteigerten Verbrauch von Körperfett während der Hungerszeit veranlassen, sind kurz folgende: Der hungernde Fleischfresser, den wir speciell im Auge haben, bestreitet zunächst seinen Gesammtumsatz vorzüglich aus den Kohlehydratvorräthen des Organismus und bloss zu einem kleinen Procentsatz aus Körpereiweiss. Die Kohlehydrate sind zum grossen Theile am 3. bis 4. Hungertage aufgebraucht, wenn auch ein kleiner Rest derselben sich bis in die Spätstadien hinein erhält und auch eine Neubildung während des Hungers sicher erwiesen ist. Für die Kohlehydrate tritt nun am 3. oder 4. Tage in isodynamer Menge das Fett ein, während das Eiweiss im Maximum mit 15 pCt. an dem Gesammtumsatze betheiligt ist. Bloss bei Regenwürmern, so weit wenigstens bisher bekannt, steht die Glykogenverbrennung bis zum 10. Hungertage im Vordergrunde, und erst von da an werden bei ihnen die Fettvorräthe in bedeutenderem Maasse herangezogen unter gleichzeitigem allmählichen Sinken des respiratorischen Quotienten (J. E. Lesser). Bei Dunkelfeldbeleuchtung kann man nun zunächst gewisse Anhaltspunkte dafür gewinnen, wann das Fett in dominirender Weise in den Hungerstoffwechsel eintritt, und zu welchem Zeitpunkte es aus ihm wieder verschwindet. Wir sehen nämlich im Ultramikroskope am ersten Hungertage nichts oder fast garnichts von Ultratheilchen des Blutes, am 2., bei manchen Thieren am 3. oder gar erst am 4. Tage, werden die Steatoconien immer zahlreicher, und schliesslich kann man von mässiger Reichlichkeit in jedem Gesichtsfelde sprechen. Das Fehlen bezw. die Spärlichkeit der Ultratheilchen entspricht der Glykogenperiode, das Reichlichwerden im Wesentlichen dem Beginn der vorherrschenden Fettzersetzung. Dieses durch die Anwesenheit zahlreicher Steatoconien charakterisirte ultramikroskopische Blutbild kann nun entweder bis zum Tode anhalten oder unter noch zu besprechenden Umständen ziemlich plötzlich eine Aenderung erfahren.

Was die Versuchsmethodik anlangt, so wurden kleine bis mittelgrosse Hunde zum Experiment verwendet und täglich Gesammt-Harnstickstoff (Kjeldahl), Ammoniak (nach Krüger und Reich, Schittenhelm), Aceton in der Atemluft (Apparat von Waldvogel) und im Urin (nach Huppert-Messinger), β-Oxybuttersäure (nach Magnus-Levy und Mohr), Gesammtphosphor- und Gesammtschwefelsäure bestimmt.



Versuch I.

Hungertag	Gewicht	Gesammt-N g	g Ammoniak	Ammoniak-N in pCt. des Gesammt-N	Aceton der Athemluft mg	Aceton des Harns mg	β-Oxy-butter-säure mg	Gesammt-aceton als β-Oxybutter-säure berechn. mg
1.	4700	2,576	0,2847	9,1	167,0	1,4	40	341,4
2.	4650	2,408	0,272	9,3	149,0	6,7	40	318,7
3.	4600	2,52	0,181	5,91	102,0	3,0	35	222,0
4.	4500	2,24	0,164	6,02	232,0	16,0	50	476,0
5.	4380	2,52	0,197	6,44	149,0	1,9	40	310,0
6.	4250	1,82	0,164	7,41	55,7	7,7	20	133,0
7.	4160	2,408	0,199	6,81	649,8	1,9	20	140,0
8.	4090	2,464	0,196	6,54	55,7	4,8	20	136,0
9.	4000	2,475	0,238	7,93	18,6	3,8	20	**60,0**
10.	3850	2,117	0,217	8,43	46,4	0,9	10	**95,0**
11.	3800	**2,688**	0,311	9,54	51,1	2,4	10	**96,0**
12.	3600	**3,044**	0,292	7,90	41,8	3,7	5	**86,0**
13.	3450	**3,92**	0,394	8,26	8,4	0	0	**15,0**
14.	3200	**4,592**	0,267	4,78	5,1	0	0	**9,0**
15.	2800	**5,376**	0,223	3,41	5,26	0	0	**9,0**

Versuch II.

Hungertag	Gewicht g	Gesammt-N g	g Ammoniak	Ammoniak-N in pCt. des Gesammt-N	Aceton der Athemluft mg	Aceton des Harns mg	β-Oxy-butter-säure mg	Gesammt-aceton als β-Oxybutter-säure berechn. mg
1.	11300	2,464	0,157	5,25	27,8	16,4	—	78,2
2.	11050	2,744	0,180	5,4	37,1	14,5	10	102,4
3.	10850	2,856	0,0816	4,7	41,8	17,4	Spuren	106,0
4.	10500	2,885	0,149	4,25	62,2	14,5	Spuren	136,3
5.	10300	**3,276**	0,1428	3,2	74,3	10,2	10	151,3
6.	10000	1,512	0,0986	5,3	79,9	7,7	20	176,8
7.	10000	1,848	0,136	6,05	79,3	5,8	20	162,3
8.	9950	1,848	0,1836	8,1	83,5	9,2	30	194,8
9.	9800	1,524	0,1496	8,1	60,3	13,5	30	161,9
10.	9650	1,400	0,102	4,8	18,6	4,8	40	128,0
11.	9450	2,146	0,1428	4,0	88,2	6,8	50	270,0?
12.	9350	2,128	0,1632	6,3	74,2	7,7	40	226,7
13.	9250	2,66	0,1496	4,6	88,2	7,7	30	206,6
14.	9100	1,316	0,1564	9,3	—?	10,0	20	?
15.	9070	1,736	0,136	6,4	37,1	44,9	30	171,8
16.	9000	2,128	0,136	5,2	259,9	12,1	20	406,6
17.	8770	2,18	0,1632	6,1	28,0	13,9	10	201,1
18.	—	2,296	0,1396	5,3	—?	9,8	10	?
19.	8700	2,24	0,1768	6,5	167,1	10,5	10	**347,9**
20.	8550	2,016	0,1904	7,7	134,6	17,9	Spuren	**273,0**
21.	8450	1,232	0,1632	10,8	157,8	12,6	—	**305,0**
22.	8400	1,428	0.1496	8,6	120,7	5,8	—	**226,4**
23.	8300	2,184	0,136	5,1	171,7	4,8	—	**355,9**
24.	8130	2,072	0,1292	5,1	129,9	6,8	—	**245,9**

Da nach Schaefer und Sadowenne die N-Ausscheidung durch gleichzeitiges Dürsten oder Wassertrinken nicht wesentlich alterirt wird, erhielten die Thiere täglich 400 ccm Wasser, und wenn sie es zum Theile verweigerten, wurde ihnen der Rest mit der Schlundsonde verabreicht.

Was zunächst die Stickstoffausscheidung betrifft, so können wir

Versuch III.

Hungertag	Gesammt-N g	Ammoniak g	Ammoniak-N in pCt. des Gesammt-N g	Aceton der Athemluft mg	Aceton des Harns mg	β-Oxybuttersäure mg	Gesammtaceton als β-Oxybuttersäure berechn. mg
1.	2,688	0,172	4,51	—	13,5	0	**24,2**
2.	2,968	0,192	5,33	—	9,7	0	**17,4**
3.	2,464	0,240	8,00	85,7	5,8	10	142,3
4.	2,296	0,194	8,77	79,2	2,9	10	155.3
5.	3,046	0,258	6,99	92,8	5,8	Spuren	155,5
6.	2,408	0,166	5,68	60,3	7,3	0	120,8
7.	2,828	0,245	7,13	55,7	5,8	0	109,9
8.	2,744	0,224	6,73	65	2,9	0	121,5
9.	3,192	0,305	7,88	55,7	2,9	0	104,9

auch hier wieder die bekannte Erscheinung beobachten, dass Anfangs im Hunger neben dem stabilen auch noch das labile oder circulirende Eiweiss am Stoffwechsel Theil nimmt und daher die Anfangswerthe für die N-Ausfuhr relativ hoch sind. Je reichlicher die dem Hunger vorausgehende Ernährung an Eiweiss und Kohlehydraten war, desto grösser fallen diese N-Zahlen natürlich aus. Nach Ablauf dieser Periode stellt sich dann der Organismus auf ein bestimmtes N-Minimum ein, das bekanntlich namentlich bei Berücksichtigung der Gewichtsverluste eine ziemliche Constanz aufweist.

Der Eiweiss- und Fettstoffwechsel kann nun beim Hungerthiere, wie Ihnen, meine Herren, bekannt, auf zweifache Art verlaufen, wobei die Relation der beiden Körper — Fett und Eiweiss — zu einander eine maassgebende Rolle spielt. Entweder finden sich reichliche Fettablagerungen im Körper, dann führt der langsam sinkende Eiweissverlust nach längerer Hungerszeit ohne Stickstoffsteigerung zum Tode, oder es tritt bei mittleren oder geringen Ausgangsmengen von Fett nach längerer oder kürzerer Zeit eine Steigerung der Stickstoffausscheidung und kurz darauf der Tod ein. Der Einfluss der ursprünglich vorhandenen Fettmenge auf die Dauer der Hungerszeit erhellt u. A. aus den Versuchen Falck's, der einen fettarmen Hund nach 24tägigem Hunger verlor, während ein fettreicher Hund 60 Tage aushielt. Je länger der Hunger andauert, desto mehr tritt das Eiweiss gegenüber dem Fett in der Deckung des Calorienbedarfes zurück. Das Fett muss natürlich aus den Depots entnommen werden, circulirt in grösserer Menge im Blut — daher die Lipämie oder zum mindest Blutfettvermehrung — und wird in den Organzellen zersetzt. Voit stellt sich nun vor, dass bei dem Wiederersatz des circulirenden Fettes immer wieder Depotfett angegriffen wird, bis schliesslich der Organismus an Fett so weit verarmt, dass die Verluste an circulirendem Fett nicht mehr leicht und schliesslich garnicht mehr gedeckt werden können. Die Verarmung an circulirendem Fett folgt also der Verminderung des Depotfettes nach. Thatsächlich büsst das Fettgewebe im Hunger 93—97 pCt. ein (Chossat, Voit). Diese Beziehungen zwischen Eiweiss- und Fettzersetzung bleiben bis tief in die untersten Thierklassen in Geltung, so z. B. büssen die Fett-

depots der Frösche im Hungerzustande relativ viel mehr Fett ein, nämlich 80,25 pCt., während vom Eiweissbestande bloss 37,5 pCt. verloren gehen. Auch Slowzoff kommt auf Grund seiner 5 Jahre dauernden Studien über Hungerstoffwechsel niederer Thiere zu dem Schlusse, dass letztere im Allgemeinen ca. 85,65 pCt. ihres Fettgehaltes verlieren. Mit der procentualen Verminderung der Fettzersetzung muss natürlich wieder die Eiweisseinschmelzung eine Zunahme erfahren. Nach Voit tritt diese Erhöhung der Eiweisszersetzung ein, wenn der Eiweisszerfall wieder über 16 pCt. der Gesammtzersetzung decken muss. Nach Versuchen Rubner's finden sich allerdings auch bei ausgesprochener prämortaler Stickstoffsteigerung noch 2—3 pCt. Fett (auf Trockensubstanz berechnet) im Körper des Thieres, doch scheinen diese geringen Fettmengen einen Rest darzustellen, welcher zur Constitution der Zelle etwa in Form von Fett-Eiweissverbindungen ebenso nothwendig ist, wie ein gewisser Wasser- und Salzgehalt. Die Grösse des Eiweisszerfalles erscheint demnach im Wesentlichen als eine Function des Fetteiweissquotienten im Thierkörper. Diese Beziehungen scheinen so fest zu sein, dass man aus der Grösse des Eiweisszerfalles den jeweiligen Fettgehalt im lebenden Thiere abzuschätzen vermag (Rubner, Voit).

Die prämortale Steigerung der N-Ausscheidung kann man durch Zufuhr von stickstofffreien Substanzen verhüten, so versuchte dies Koll mit Erfolg durch subcutan injicirtes Oel und L. Kaufmann mit Rohrzucker. Bei Thieren, welche diese Nahrung längere Zeit vertragen, verhindern 25—35 g Rohrzucker, also 97 bezw. 139 Calorien bei einem Calorienbedarf von 100 bezw. 185 Calorien den Eintritt der prämortalen N-Steigerung. Diese Versuche Kaufmann's, besonders aber 2 derselben, beweisen ganz deutlich, dass in vielen Fällen von prämortalem Stickstoffanstieg Fettverarmung ursächlich in Betracht kommt, denn Kohlenhydrate und Fette vertreten einander bekanntlich in isodynamen Mengen. Das geht auch aus Heilner's sorgfältigen Untersuchungen neuerdings hervor, indem bei Verabreichung von Traubenzucker per os in dem vorher zersetzten Fette isodynamen Mengen die Grösse der Gesammtzersetzung und die Wärmeproduction des Thieres keine Aenderung erfuhr, sondern bloss eine Kohlensäuresteigerung in der Ausathmungsluft eintrat. Deutlich illustriren dies Heilner's Tabellen:

Versuch	2. Tag	3. Tag	4. Tag	5. Tag
I b	12,22	**0,416**	12,78	10,35
II b	14,75	12,83	**1,26**	10,71
III b	12,24	11,97	**0,7**	11,78
IV b	14,85	12,11	**0,62**	12,63

An den fett gedruckten Tagen wurde Traubenzucker verfüttert, die Zahlen bedeuten das verbrannte Fett in Gramm. Allerdings hat diese Argumentation eine Schwäche, denn Kohlehydrate sparen Eiweiss und könnten schon dadurch eine prämortale Stickstoffvermehrung vermindern. So erzielte auch Heilner in den meisten Versuchen unter dem Einfluss



der beigebrachten Kohlehydratmengen einen Abfall der N-Ausscheidung, und zwar in einzelnen Versuchen eine Ersparniss um 29,1 pCt., 12,6 pCt. und 14,69 pCt. Uebrigens hat Voit schon 1869 festgestellt, dass durch reichliche Kohlehydratzufuhr 9—15 pCt. Eiweiss erspart werden können. Vergleicht man aber die Mengen Eiweiss, die durch Kohlehydratverfütterung geschont werden können, mit der Grösse der Stickstoffsteigerung, so findet man beim Hunde und bei der Katze Erhebungen des Eiweissumsatzes ante mortem über das Doppelte des Hungerminimums, ja bei Kaninchen kann nach Rubner's Angaben die prämortale Steigerung so bedeutend werden, dass aus dem Eiweiss thatsächlich der ganze Calorienbedarf des Thieres gedeckt wird. Es stehen somit einer möglichen Ersparniss von maximal 29,1 pCt. Eiweiss bei Kohlehydratzufuhr Steigerungen des Eiweisszerfalles um mindestens 100 pCt. gegenüber, ein Verhältniss, welches doch ziemlich eindeutig dafür spricht, dass die 70 pCt. der N-Steigerung auch durch Heranziehung der Sparwirkung der Kohlehydrate nicht wettgemacht werden könnten. Ich habe nun in Unkenntniss der Versuche von Heilner, welche ganz einwandfrei darthun, dass das zugeführte Kohlehydrat durch seine Verbrennung das Fett schützt, auch einem Hungerhunde 2 Tage hindurch per os 30 g Rohrzucker verabreicht, und obwohl bei seinem Gewichte von 3,125 kg diese Menge nicht ganz seinem Calorienbedürfnisse[1]) entsprach, zeigte er doch an den beiden Kohlehydrattagen eine deutliche Verminderung der Steatoconien im Ultramikroskope. Der Stickstoff fiel dabei nur ganz unmerklich ab.

Trotz aller dieser Untersuchungen sind, wie schon eingangs hervorgehoben, die letzten Ursachen der prämortalen Stickstoffsteigerung noch nicht einheitlich und befriedigend klargestellt, so zwar, dass noch immer der Voit'schen Lehre von der ätiologischen Bedeutung der Fettverarmung die F. N. Schulz'sche Anschauung gegenübersteht, welche ursprünglich folgendermaassen formulirt war: Es kommt vor dem Hungertode zum partiellen Absterben von Zellen und Zellgruppen, die während des Hungers beständig das Material zur Deckung des Stoffwechsels hergegeben; diese nekrotischen Zellen werden von anderen noch lebenskräftigen Zellen aufgezehrt und daher die Steigerung der N-Ausscheidung. Zwar hat später Schulz unter der Wucht der gegen seine Deductionen von E. Voit und L. Kaufmann vorgebrachten Einwände seine ursprüngliche Ansicht in gewissen Punkten modificirt, doch giebt er auch in seinen neuesten interessanten Hungerversuchen (gemeinsam mit Stübel und Hempel) bloss die Möglichkeit zu, dass eine relative Verarmung des Körpers an Fett zu einer erheblichen Stickstoffsteigerung führen kann, hält aber nach wie vor an dem Zugrundegehen von Zellmassen fest und denkt ähnlich wie Tigerstedt und v. Noorden an die Möglichkeit von Autointoxicationen. Wir hätten dann neben einem inanitiellen einen toxischen Eiweisszerfall. Interessant ist jedenfalls Schulz's Beob-

1) Der Hund hätte ungefähr 264 Calorien benöthigt; davon würden auf Eiweiss ungefähr 40 Calorien und auf Fett 224 Calorien entfallen. Letzteren wären 54 g Rohrzucker isodynam.



achtung, dass ein Hund, der übrigens zu den Hungerkünstlern seiner Rasse gehört, nach einer bestimmten Hungerzeit eine prämortale Stickstoffsteigerung aufweist, nach Darreichung geringer Nahrungsmengen sie verliert und später bei einem zweiten Hungerturnus bei demselben — allerdings bloss berechneten — Fettbestande angelangt, wie bei der ersten Stickstoffsteigerung von dieser nicht betroffen wird. Wie dem auch nun sei, das Ultramikroskop giebt uns, meine Herren, für die Beurtheilung der zur Discussion gestellten Frage folgende Thatsachen an die Hand: Bei Hunden, die kein Anschwellen der prämortalen Eiweisszersetzung erkennen lassen, sieht man andauernd bis unmittelbar vor dem Tode mässig reichliche Steatoconien in jedem Gesichtsfelde der Blutpräparate (3 Hunde). In dem einen Falle aber, bei dem sich ein eklatanter Anstieg der N-Ausfuhr einstellte, verschwanden die Ultratheilchen bis auf 1—2 im Gesichtsfelde einen Tag vor dem Beginn der vermehrten Stickstoffausscheidung. Diese Befunde sprechen edenfalls eher für die Voit'sche und mehr gegen die Schulzsche Anschauung. Wir können uns nun vorstellen, dass die Vermehrung der Eiweisszersetzung erst dann beginnt, wenn nur mehr so viel Fett im Organismus zurückgeblieben ist, als von den Zellen als Protoplasmabestandtheil zähe festgehalten wird, eine Ansicht, welche neuerdings auch Slowzoff besonders bezüglich des Lecithins ausgesprochen. Durch die Untersuchungen von Löb ist ferner festgestellt, dass gewisse Zellen erst zusammenbrechen, wenn ihnen die lebenswichtigen Lipoide entrissen sind. Da es nun während des Hungers zu einer immer weiter fortschreitenden Fett- und Lipoidverarmung des Organismus kommt, können wir uns ganz gut vorstellen, dass zur Zeit des Eintritts des prämortalen N-Anstiegs die Zellen so weit ihrer Lipoide beraubt sind, dass sie zusammenbrechen und ihr Eiweiss preisgeben. Andererseits ist auch Abderhalden's Ueberlegung erwägenswerth, dass das Fett als Lösungsmittel für viele Stoffe eine grosse Rolle spielt und bei dem ausgedehnten Stofftransporte während des Hungers von den Stätten der Ablagerung zu denen des Verbrauchs von Bedeutung sein könnte. Verarmt nun der Organismus an diesem Lösungsmittel, so leidet dann der ganze Stoffaustausch Noth. Einer Anregung von Noorden's in seiner Abhandlung über „Hunger und chronische Unterernährung" folgend, wurden auch von mir bei einem Kaninchen, das nach längerem Hungern prämortal folgenden Anstieg der Stickstoffcurve zeigte (0,73 g N, 2,07 g N, 3,99, 4,25), sämmtliche Organe eingebettet, geschnitten und nach verschiedenen Methoden der Protoplasma- und Kernfärbung tingirt und nach Nekrosen gefahndet. Es liessen sich aber solche nirgends in auffälliger Weise feststellen, womit auch eine Voraussetzung von Schulz aus der Betrachtung ausscheidet, es sei denn, dass man functionelle Veränderungen ohne sichtbare histologische Veränderungen anzunehmen geneigt ist.

Was die Verluste an Körpergewicht anbelangt, so tritt der Tod bei Säugethieren in der Regel ein, wenn sie über 40 pCt. ihres Anfangsgewichts verloren haben (Chossat). Die in Versuch I ermittelte Ein-



busse von 38,3 pCt. des Anfangsgewichts steht mit dieser Angabe in guter Uebereinstimmung. Es wird jedoch in einzelnen Fällen von bedeutenden Schwankungen um diesen Mittelwerth berichtet; einen solchen Grenzwerth stellt unser Hund II vor, welcher bei einem Gewichtsverlust von 28,04 pCt. bereits einging. Theilen wir die Hungerzeit in mehrere Perioden, so drängt sich uns das entgegengesetzte Verhalten von Fall I und II auf. Während Hund I das seltene Beispiel constant ansteigenden Gewichtsverlustes darbietet, mit der stärksten Einbusse in der Zeit der prämortalen N-Steigerung (20,2 pCt. des Anfangsgewichts), nähern sich die Gewichtsabnahmen bei Hund II der von Luciani postulirten Hyperbel, indem die Werthe von 8,85 pCt. allmählich bis auf 3,7 pCt. absinken, wie die beigefügte Tabelle lehrt.

Hund I verliert	Hund II verliert
vom 1.—5. Hungertage 6,8 pCt. des Anfangsgew.	vom 1.—5. Hungertage 8,85 pCt. des Anfangsgew.
„ 5.—10. „ 11,3 „ „ „	„ 5.—10. „ 5,75 „ „ „
„ 10.—15. „ 20,2 „ „ „	„ 10.—15. „ 5,14 „ „ „
im Ganzen **38,3** „ „ „	„ 15.—20. „ 4,6 „ „ „
	„ 20.—24. „ 3,7 „ „ „
	im Ganzen **28,04** „ „ „

Würdigen wir nun noch, meine Herren, die Acetoncurve einer näheren Betrachtung, so fällt uns in dem Falle mit prämortaler Stickstoffsteigerung das Sinken der gesammten Acetonkörperausscheidung 2 Tage vor dem Anstieg des Eiweissumsatzes auf, und zwar von einem Höchstwerthe von 476 mg, bezw. von durchschnittlich 250 mg auf 60 mg, 15 mg und endlich 9 mg. Man ist nun heute so ziemlich darüber einig, dass Fettsäuren die hauptsächliche Quelle der Acetonkörper abgeben. Bildet da nicht auch dieses auffällige Zusammentreffen von prämortaler N-Steigerung mit der bedeutenden Verminderung der Acetonkörper eine Stütze für die Voit'sche Theorie von der ätiologischen Bedeutung der Fettverarmung? Macht doch auch Brugsch das Einschmelzen von Fett im Hunger für die Acidosis und das Fehlen des Fetts in einem Falle von ungewöhnlich hochgradiger Abmagerung in Folge von Scirrhus oesophagei für das Ausbleiben der Diazeturie verantwortlich. Den diametralen Gegensatz dazu bildet die hohe Durchschnittsziffer von 292 mg β-Oxybuttersäure von den letzten 6 ohne Stickstoffsteigerung überstandenen Tagen im Versuche II. Derartige Thiere sind ja nach obigen Ausführungen als fettreich anzusehen. Allerdings darf man über dem Fette die noch ungeklärte Rolle der Kohlehydrate nicht vergessen, denn schon Kohlehydratzulagen, die nur einen Theil des Fettes im Hungerstoffwechsel zu sparen vermögen, lassen die Acetonurie beträchtlich herabsinken. Lehrreich ist in dieser Beziehung Versuch III, bei dem in den ersten 2 Tagen die Acetonkörpermengen sich in ganz bescheidenen Grenzen halten zu einer Zeit, wo noch Glykogen, also Kohlehydratvorräthe, dem Körper zur Verfügung stehen. Während ferner in der Norm 60—70 pCt. des Gesammt-Acetons den Körper mit der Athemluft verlassen (Müller, Mohr), kehrt sich dieses Verhältniss

bei völliger Nahrungsentziehung häufig um. In meinen Fällen dagegen lässt sich, ähnlich wie in den späteren Carenztagen der von Bönniger und Mohr untersuchten Hungerkünstlerin Schenk eine Mehrausscheidung durch die Luft gegenüber dem Harn feststellen, theilweise auch bei Einbeziehung der β-Oxybuttersäurewerthe. Auch Langstein und Meyer berichten Aehnliches von ihren bei Kindern vorgenommenen Untersuchungen. Die β-Oxybuttersäureausscheidung fehlt fast durchweg in Versuch No. III. Bei diesen sonst unerklärlichen Schwankungen haben wir mit Mohr einem individuellen Factor eine ursächliche Rolle zuzuweisen.

Angesichts des Umstandes, dass in meinen sämmtlichen Hungerversuchen eine Acidosis zu verzeichnen ist, haben wir, m. H., erfahrungsgemäss auch eine Ammoniakvermehrung zu erwarten. Nach früheren Meinungsverschiedenheiten, ob man die absolute Ammoniakzahl oder die Relation (NH_3) N : Gesammt-N als maassgebend zu betrachten hat, hat man sich derzeit über folgende Grundsätze geeinigt: Die absolute Ammoniakzahl ist nur unter Berücksichtigung der Gesammt-N-Ausfuhr zu verwerthen. Bei starker Eiweisseinschmelzung wird eine absolute Erhöhung der NH_3-Zahlen nicht auffallen, bei geringgradiger Eiweisszersetzung jedoch erregt eine hohe absolute NH_3-Menge immer Verdacht auf Acidosis. Eine Erhöhung des Quotienten (NH_3) N: N spricht immer für eine Säuerung des Blutes. Die Acidosis im Hunger ist schon wiederholt, neuerdings von Bönniger und Mohr, sowie Brugsch kritisch gewürdigt worden. Es dürfte hier daher der Hinweis genügen, dass in meinen Fällen die Ammoniak-N-Werthe im Allgemeinen zwischen 6,5 bis 8 pCt. des Gesammt-N schwanken, also Werthen, welche niedriger liegen, als die genannten Autoren und Cathcart bei hungernden Menschen gefunden. Ausnahmsweise hatte ich je einmal 10,8 und 9,54 pCt. Ammoniak-N zu verzeichnen. Ferner wäre beachtenswerth, dass die absoluten und relativen Ammoniakzahlen, welche in Versuch No. I eine ansehnliche Höhe bereits erklommen hatten, einen Tag, nach dem die prämortale N-Steigerung eingesetzt hatte, unerwarteter Weise, statt anzusteigen, deutlich herabgingen, nämlich von 9,4 pCt. auf 7,95 pCt., 6,28 pCt., 3,02 pCt. und endlich 3,41 pCt. Aehnliches gilt auch von den absoluten Zahlen. Dazu passt sehr gut das vollkommene Verschwinden der Acetonkörper aus dem Urin und das bedeutende Herabgehen derselben in der Athemluft in diesem Versuche. Dieser Befund illustrirt ganz deutlich die engen Beziehungen, welche zwischen Säuerung des Blutes durch Acetonkörper und Mehrausscheidung von Ammoniak bestehen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen an Hunden möchte ich nun, m. H., folgendermaassen zusammenfassen:

Die Beobachtung des Hungerblutes bei Dunkelfeldbeleuchtung bildet eine werthvolle Ergänzung der chemischen Untersuchungsmethoden. Das Fehlen bezw. die Spärlichkeit der ultramikroskopisch sichtbaren Fetttheilchen (Steatoconien) entspricht der Glykogenperiode im Beginn und der prämortalen Stickstoffsteigerung am Ende des Hungers. Solange



die Fettzersetzung im Vordergrund steht, ist stets mässige Reichlichkeit der Steatoconien zu verzeichnen. Bleibt der prämortale Stickstoffanstieg aus, so erhält sich das eben skizzirte Bild usque ad finum. Durch Kohlehydratfütterung kann man das Körperfett während des Hungers schonen und dementsprechend die Ultratheilchen grösstentheils aus dem Blutbilde verschwinden sehen. Auffälliger Weise fällt in einem Falle der prämortale N-Anstieg mit einem bedeutenden Absinken der Acetonkörperausscheidung (von durchschnittlich 250 mg auf 9 mg) und einer Verminderung der absoluten und relativen NH_3-Mengen zusammen, während in den Fällen ohne prämortale Mehrausfuhr von N gegen Ende der Hungerperiode, also bei bis zum Tode anhaltender starker Fetteinschmelzung, im Gegentheil andauernd hohe Werthe von Acetonkörpern zu verzeichnen sind (durchschnittlich 292 mg in den letzten 6 Tagen des Versuches II). In allen Fällen überwiegt die Ausscheidung der Acetonkörper durch die Athemluft die mit dem Harne erfolgende. Bei einem Kaninchen mit prämortalem Anschwellen der N-Ausfuhr liessen sich keine Nekrosen mikroskopisch feststellen. Dies sowie die ultramikroskopischen und chemischen Befunde sprechen eher für die Richtigkeit der Voit'schen und mehr gegen die Schulz'sche Theorie von der prämortalen N-Steigerung.

Literatur.

Abderhalden, E., Lehrbuch der physiol. Chemie. 1906.

Bönniger, M., Ueber die Methoden der Fettbestimmung im Blute. Zeitschr. f. klin. Med. 1901. Bd. 45. S. 65.

Bönniger, M. und Mohr, L., Die Säurebildung im Hunger. Zeitschr. f. experim. Path. u. Therap. 1906. Bd. 3. S. 675.

Brugsch, Th., Eiweisszerfall und Acidosis im extremen Hunger. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1905. Bd. 1. S. 419.

Brugsch, Th. und Hirsch, R., Gesammt-N und Aminosäurenausscheidung im Hunger. Zeitschr. f. exper. Path. u. Ther. 1906. Bd. 3. S. 638.

Brugsch, Th., Der Hungerstoffwechsel in Oppenheimer's Handbuch der Biochemie. 1908. Bd. 4.

Cathcart, E. P. u. Fawsitt, C. E., On metabolism during starvation. I. Nitrogenous met. Journ. of Physiol. 1906. XXXV. H. 5/6. p. 500.

Dieselben, II. Inorganic met. Ibidem. 1906. XXXVI. H. 1. p. 27.

Daddi, L., Arch. Ital. de biol. Bd. 30. p. 437 u. 439.

Hammarsten, O., Lehrbuch der physiol. Chemie. Wiesbaden 1907. S. 727 ff.

Heilner, E., Wirkung des per os und subcutan zugeführten Traubenzuckers. Zeitschrift f. Biol. 1906. Bd. 48.

Hirsch, R., Ueber das Verhalten von Monaminosäuren im hungernden Organismus. Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther. 1905. Bd. 1.

Kaufmann, M., Ueber Eiweisszersetzung während des Hungerns. Zeitschr. f. Biol. 1901. Bd. 41. S. 75.

Koll, Die subcutane Fetternährung vom physiologischen Standpunkte. Habil.-Schr. Würzburg 1897.



Langstein und Meyer, Jahrbuch f. Kinderheilkunde. N. F. Bd. 61.
Magnus-Levy, A., Physiologie des Stoffwechsels in v. Noorden's Handbuch. 1906. Berlin.
Mohr, L., Ueber diabetische und nichtdiabetische Intoxicationen mit Säuren. v. Noorden's Sammlung klin. Abhandl. Berlin 1903.
v. Noorden, Der Hunger und die chronische Unterernährung in seinem Handbuch. Berlin 1906.
Pflüger, E., Ueber Glykogen. Pflüger's Arch. Bd. 96. S. 1—391.
Rubner, M., Ueber den Stoffverbrauch im hungernden Pflanzenfresser. Zeitschr. f. Biol. 1881. Bd. 17. S. 214.
Derselbe, Gesetze des Energieverbrauchs. 1902. Leipzig und Wien.
Sadowenne, Der Stoffwechsel des Menschen im Hunger. Ref. Centralbl. f. allgem. Path. 1899. Bd. 10.
Schittenhelm, Zur Methodik der Ammoniakbestimmung. Zeitschr. f. physiol. Chemie. 1903. Bd. 39. S. 73.
Schulz, Fr. N., Ueber den Fettgehalt des Blutes beim Hungern. Pflüger's Arch. 1896. Bd. 65. S. 299.
Derselbe, Zur Kenntniss des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. Virch. Arch. 1899. Bd. 76. S. 379.
Derselbe, Ueber das Wesen der prämortalen N-Steigerung. Münch. med. Wochenschrift. 1899. p. 509.
Derselbe, Ueber die Zunahme der Eiweisszersetzung während der Hungerzeit. Zeitschr. f. Biol. Bd. 41. S. 368.
Schulz, Fr. N. und Stübel, H., Beitrag zur Kenntniss des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. II. Mitth. Pflüger's Arch. Bd. 114.
Schulz, Fr. N. und Hempel, Beitrag zur Kenntniss des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. III. Mitth. Pflüger's Arch. Bd. 114.
Schulz, Fr. N., Beitrag zur Kenntniss des Stoffwechsels bei unzureichender Ernährung. IV. Mitth. Pflüger's Arch. Bd. 114.
Slowzoff, B., Ueber vergleichende Pathologie des Hungers. Bericht. d. mil.-medic. Acad. Petersburg. 1907. Bd. 11. S. 189.
Tigerstedt und Landergreen, Skandin. Arch. f. Physiol. 1896. Bd. 7.
Victoroff, Const., Zur Kenntniss der Veränderungen des Fettgewebes beim Frosche während des Winterschlafes. Pflüger's Arch. 1908. Bd. 125. S. 230.
Voit, E., Zeitschr. f. Biol. 1869. Bd. 5. S. 432.
Derselbe, Ueber Kohlehydrateinfluss im Hunger. Zeitschr. f. Biol. 1893. Bd. 9. S. 485.
Derselbe, Die Grösse des Eiweisszerfalles im Hunger. Zeitschr. f. Biol. 1901. Bd. 41. S. 167.
Derselbe, Die Bedeutung des Körperfettes für die Eiweisszersetzung des hungernden Thieres. Zeitschr. f. Biol. 1901. Bd. 41. S. 502.
Derselbe, Ueber die Ursache der Zunahme der Eiweisszersetzung während des Hungers. Zeitschr. f. Biol. 1901. Bd. 41. S. 550.
Waldvogel, R., Die Acetonkörper. Stuttgart 1903.



L.

Aus der II. medicinischen Universitätsklinik (Berlin).

Zur Pavy'schen Hypothese der Fettbildung in der Darmwand.

Von

Priv.-Doc. Dr. **G. von Bergmann** und Dr. **K. Reicher.**

F. W. Pavy stellt in seinen Vorträgen über den Kohlehydratstoffwechsel[1]) die Behauptung auf, dass die Kohlehydrate in der Darmwand zu Fett umgewandelt werden.

Er führt ungefähr Folgendes aus: Füttert man Pflanzenfresser (Kaninchen) mit kohlehydratreichem, aber fettarmem Futter, z. B. mit Hafer, und tödtet man die Thiere einige Stunden nachher, so findet man in dem eröffneten Abdomen die Dünndarmschlingen weiss, opak aussehend, mit milchigen Streifen an der Oberfläche. Auch die Chylusgefässe des Mesenteriums sind deutlich sichtbar. An dem geöffneten Darme sieht man auch die innere Oberfläche mehr oder weniger weiss. Während ferner die Darmzottenzellen im Hunger mikroskopisch so gut wie kein Fett enthalten, zeigen dieselben nach der Haferfütterung strotzende Füllung mit Fetttröpfchen. Es bestünden demnach dieselben Verhältnisse wie nach directer Fettfütterung. Den Einwand, dass das Fett in den Lymphbahnen und Darmzotten aus dem Fett des verwendeten Hafers stammt, weist Pavy entschieden zurück, spricht vielmehr auf Grund der angeführten Thatsachen den Darmzottenzellen die Fähigkeit zu, Kohlehydrate in Fett umzuwandeln. Ja, er geht viel weiter und meint, dass zunächst in der Regel alle Kohlehydrate in der Darmwand zu Fett umgewandelt werden. Dadurch werde vermieden, dass sie als freier Zucker in die Blutbahn gelangen. Denn Zucker im Blute bedeute Zucker im Harn. Träte er aus dem Darme als solcher in das Blut ein, so würde die dem Diabetes eigenthümliche pathologische Erscheinung der Glykosurie der gewöhnliche physiologische Zustand sein. Des Weiteren bekennt sich Pavy zu der Anschauung, dass die Leberzellen nur aushülfsweise aus Kohlehydraten Fett bilden, wenn nämlich die Darmzotten ihre Aufgabe bei zu reichlicher Zufuhr nicht bewältigen können. Soweit der Autor.

Die angeführten Behauptungen stehen nun durchwegs zu den

1) Deutsch von Dr. K. Moeckel. Leipzig, Engelmann. 1907.



herrschenden Lehrmeinungen in diametralem Gegensatze. Während aber der Ausspruch, Zucker im Blute bedeute Zucker im Harne, auf Grund zahlreicher einwandfreier Arbeiten als völlig unrichtig zurückgewiesen werden muss, und auch die Resorption von Zucker durch die Blutbahn ohne vorhergehende Assimilation sicher erwiesen ist, fordert die Hypothese einer Umwandlung von Kohlehydraten in Fett in der Darmwand selbst schon wegen ihrer principiellen Bedeutung zu einer genauen Nachprüfung auf. Denn wenn auch — darin muss man Magnus-Levy beipflichten — gar kein erkennbarer Grund vorliegt, warum die so leicht verbrennbaren und vielfach benöthigten Kohlehydrate immer erst in Fett übergehen sollten, so schien uns doch die Möglichkeit ernsthafter Berücksichtigung werth, zu sehen, ob bei überschüssiger Kohlehydratzufuhr nicht doch ein gewisser Theil schon in der Darmwand in Fett umgewandelt werden kann.

Es ist ja allerdings bekannt, dass bei überschüssiger Kohlehydratzufuhr zunächst die Glykogendepots, nämlich Leber und Muskeln, bis zu einem gewissen Grade sich mit Glykogen anfüllen und erst bei weiterer Zufuhr die Kohlehydrate in Fett umgewandelt werden. Wo diese Umwandlung stattfindet, ob an den Orten der Fettablagerung, also in den Zellen des Unterhautzellgewebes (Rosenfeld) oder in der Leber, das ist noch strittig. In ersterem Falle könnte eine morphologisch fixirte Phase dieses biochemischen Processes durch den von Gierke[1]) in gewissen Stadien der Kohlehydratmast erbrachten Glykogen-Nachweis im subcutanen Fettgewebe von Meerschweinchen nachgewiesen sein.

Wir gingen nun bei unseren Versuchen folgendermaassen vor: Wir liessen 2 Kaninchen zunächst 12—24 Stunden hungern und überzeugten uns dann durch Osmium- und Sudanpräparate aus verschiedenen Darmabschnitten, dass das Darmepithel überall fettfrei war. Verfütterten wir nun reichlich Hafer, so ergab zu schnelles Töten der Thiere keine brauchbaren Resultate, weil der Magen noch mit Speiseresten erfüllt war, also die Resorption sich noch nicht in vollem Gange befand. Erst von 6 Stunden Intervall an sahen wir die Darmwand und die Mesenteriallymphgefässe strotzend mit milchiger Flüssigkeit erfüllt. Mikroskopisch fanden sich massenhaft Fetttröpfchen in den Basaltheilen der Zottenzellen. Die Beobachtungen Pavy's wären also soweit vollkommen richtig. Pavy hält es für ausgeschlossen, dass die 5 pCt. Fett, welche Hafer enthalten kann, eine so deutliche Füllung der Chylusgefässe bedingen könnten. Das schien uns denn doch dringend eines Versuches zu bedürfen. Wir haben daher den Hafer zermahlen und ihn mit Alkohol-Aether tagelang extrahirt, bis dass weitere Extractionen kein Fett mehr nachweisen liessen. Nach entsprechender Hungerzeit haben wir dieses fettfreie oder mindestens sehr fettarme Pulver nun verfüttert. Es wurde von den Kaninchen reichlich genommen. Nach dieser Fütterung mit entfettetem Hafer fanden wir in 3 Versuchen weder

---

1) Verhandlungen der Deutschen Pathol. Ges. 10. Tagung. 1906 und Ergebnisse von Lubarsch und Ostertag. XI. Jahrg. II. Abth.



makroskopisch noch mikroskopisch in den Darmzotten oder in den Lymphgefässen Fett. Das gleiche negative Resultat ergaben reichliche Fütterungen mit Stärke, Traubenzucker oder einem Gemenge von beiden (z. Th. mit der Schlundsonde applicirt).

Durch diese Versuche glauben wir den Beweis für die Unrichtigkeit dieses Theiles der Pavy'schen Hypothese erbracht zu haben[1]).

1) Physiologie des Stoffwechsels in v. Noorden's Handbuch. Bd. I. 1906.

LI.

Aus dem Privatlaboratorium von Dr. Hans Friedenthal,
Nicolassee bei Berlin.

Ueber Veränderungen der Blutreaction bei intravenöser Einführung von Säure und Alkali.

Von

Dr. **van Westenrijk,** St. Petersburg und Dr. **Hans Friedenthal,**
Assistent am klin. Inst. d. Grossfürstin Paulowna. Nicolassee bei Berlin.

(Mit 2 Curven im Text.)

In einer Reihe von früheren Arbeiten hat der eine von uns[1, 2, 3] auf die Wichtigkeit der Thatsache hingewiesen, dass das Blutserum des Menschen und der anderen Wirbelthiere eine sehr annähernd neutrale Reaction besitzt, welche mit Indicatoren am sichersten und bequemsten nachgewiesen werden kann. Eine grosse Reihe von Flüssigkeiten, früher für stark alkalisch gehalten, theilt die annähernd neutrale Reaction mit dem Blutserum. Die thierischen Flüssigkeiten besitzen ausserdem allgemein eine physiologisch hochbedeutsame Resistenz gegen Reactionsverschiebungen, so dass sie sich nur mit unverhältnissmässigem Aufwand in ausgesprochen saure und stark alkalische Flüssigkeiten umwandeln lassen. Diesem Befund einer annähernd neutralen Reaction des Blutserums stand anfänglich der von Rudolf Höber bei Gaskettenmessungen erhobene Befund einer starken Alkalescenz des Blutes entgegen (Rudolf Höber, „Ueber die Hydroxylionen des Blutes. Pflüger's Archiv. LXXXI. S. 522). Wie vermuthet, war aber dieses Resultat von Höber in Folge von Messungsfehlern erhalten, welche bis zu 1000 pCt. der Messungsgrösse erreicht hatten, verursacht durch Fortführung der Kohlensäure, welche von maassgebendstem Einfluss auf die Blutreaction sein musste. Der eine von uns hatte bereits in seiner ersten Arbeit (1901) darauf hingewiesen, dass die wichtige Resistenz der thierischen Flüssigkeiten

1) Hans Friedenthal, Ueber die Reaction des Blutserums der Wirbelthiere und die Reaction der lebendigen Substanz im Allgemeinen. Verworn's Archiv für allgemeine Physiologie. 1901 und 1904.

2) Hans Friedenthal, Die Bestimmung der Reaction einer Flüssigkeit mit Hülfe von Indicatoren. Zeitschr. f. Elektrochemie. 1904.

3) Hans Friedenthal, Ueber Reactionsbestimmungen im natürlichen Serum und über Herstellung einer zum Ersatz des natürlichen Serums geeigneten Salzlösung. Verh. d. physiolog. Gesellsch. Berlin 1902/03.



Indicator . . Stufe	A	B	I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV
H + Jon	2 n	n	10^{-1}	10^{-2}	10^{-3}	10^{-4}	10^{-5}	10^{-6}	10^{-7}	10^{-8}	10^{-9}	10^{-10}	10^{-11}	10^{-12}	10^{-13}	10^{-14}	5×10^{-15}
OH-Jon									10^{-7}	10^{-6}	10^{-5}	10^{-4}	10^{-3}	10^{-2}	10^{-1}	n	2 n
Methylviolett . .	gelb	grün	grün-blau	blau	violett	violett	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kongo	blau	blau	blau	blau	blau	violett	scharlach	scharlach	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Alizarinsulfosaures Natron	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	gelb-grün	braun	roth	roth	roth	roth	roth	lila	violett	—	—	—
Alizarin	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	bräunlich gelb	blass-lila	lila	lila	lila	lila	violett	violett	blau-violett	blau
Rosolsäure . . .	gelb	gelb	gelb	gelb	hell-braun	hell-braun	hell-braun	hell-braun	rosa	roth	—	—	—	—	—	langs. farblos	rasch farblos
Phenolphtalein . .	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	farblos	rosa	roth	roth	roth	—	roth farblos	farblos
α-Naphtholbenzoïn	braun-gelb	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	grün	grün-blau	grün-blau	—	—	—
Tropäolin O . . .	gelb	—	—	—	—	—	grün-gelb	—	—	—	—	—	grün-gelb	orange	roth-orange	—	—
Trinitrobenzol . .	farblos	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	farblos	orange	roth	fast farblos
Alizarin	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	grün-gelb	bräunlich gelb	blass-lila	lila	lila	lila	lila	violett	violett	blau-violett	blau

gegen eine Aenderung der Reaction theilweise auf der Anwesenheit von kohlensauren Salzen beruht. Die Anwesenheit amphoterer Colloide in hoher Concentration stellt das zweite nicht minder wichtige Schutzmittel gegen Reactionsverschiebung dar. In einer späteren Arbeit (Pflüger's Archiv. 99. S. 572. 1903) bestätigte denn auch Höber die inzwischen von Fränkel und von Farkas auch mit Gasketten bereits vor ihm nachgewiesene Neutralität des Blutserums. Eine grosse Reihe von Prüfungen mit den von Nernst angegebenen Gasketten von Seiten verschiedener Autoren bestätigte auch die grosse Zahl der mit der Indicatorenmethode als annähernd neutral nachgewiesenen Körpersäfte von Thieren und Pflanzen.

Die kolorimetrische Bestimmung der wässrigen Flüssigkeiten mit Hülfe von Indicatoren, welche die Bestimmung der Reaction in Körperflüssigkeiten lebender Thiere und deren Reactionswechsel bei Ruhe und Arbeit auf einfache Weise zu erkennen gestattet, hat bisher nur in wenigen Fällen eine Anwendung innerhalb der klinischen Medicin erfahren. Es sei deshalb an dieser Stelle noch einmal die geringe Zahl von Indicatoren angeführt, bei deren Verwendung sämmtliche in Wasser möglichen Reactionsstufen bestimmt werden können[1]).

Mit Hülfe eines Kolorimeters lässt sich die Reaction einer ungefärbten klaren Lösung bei Anwendung der Normalstufen bis auf wenige Procente genau bestimmen. Durch Titration erfahren wir den Gehalt einer Lösung an Alkali, welches nicht an starke Säuren gebunden ist, und den Gehalt an Säure, welche nicht an starkes Alkali gebunden ist. Voraussetzung für genaues Titriren ist die Wahl eines Indicators, welcher ein schwächerer Elektrolyt ist als die schwächste Säure oder Base in der zu untersuchenden Flüssigkeit. Die Tabelle der Indicatoren giebt Aufschluss über den für jeden Fall geeigneten Indicator[2]) und zugleich Aufschluss über den H^+-Jonengehalt der Titrationsflüssigkeit am Ende der Titration. Ein etwaiger Ueberschuss lässt sich also leicht in Rechnung ziehen.

Durch Titration können wir Aufschluss darüber erhalten, welche Reservekräfte dem lebenden Organismus zu Gebote stehen, um Verschiebungen der Reaction des Blutes zu verhindern oder wenigstens abzuschwächen. Die Literatur über Säurevergiftung findet sich wiedergegeben in einer unter Leitung von Professor Tangl ausgeführten Arbeit von Dr. Alexander Szily. (Arbeiten auf dem Gebiete der chemischen Physiologie von Dr. Franz Tangl. Bonn 1906. Verlag von Martin Hager.) In dieser Arbeit war Verfasser zu dem Resultat gekommen, dass Hunde intravenöse Säureeinspritzung viel schlechter vertragen als Kaninchen, trotzdem weder die Aschenanalysen des Blutes für die Mineralalkalescenz, noch der von Fr. Kraus gemessene CO_2-Gehalt des Blutes sehr erhebliche Differenzen zwischen Kaninchenblut und Hundeblut er-

1) Die Vereinigten Fabriken für Laborationsbedarf in Berlin N, Chausseestr. 3, liefern die zur Reactionsbestimmung nöthigen Indicatoren mit Farbtafel sowie die Stufenlösungen nach den Angaben von H. Friedenthal.

2) Genauere Angaben über Kolorimetrie und Titration siehe E. Salm. Studie über Indicatoren. Dissertation. Aachen 1906.

kennen lassen. Der Tod der Thiere erfolgte bei rund $1 \times 10^{-6} H^+$ im Blute bei Hunden und Kaninchen. Der titrirbare Alkaligehalt betrug beim Tode nur noch $3 \times 10^{-3} OH^-$ beim Hunde gegenüber $3 \times 10^{-2} OH^-$ beim Kaninchen. Der Gehalt des normalen Säugerblutes an titrirbarem Alkali beträgt durchschnittlich ebenfalls $3 \times 10^{-2} OH^-$. So wichtig in physiologischer und klinischer Hinsicht die Resistenz der Körpersäfte gegen Reactionsverschiebung ist, so wenig geben die bisherigen experimentellen Untersuchungen ein Bild von den unmittelbaren Folgen geringer Vermehrungen oder Verminderungen des H^+-Jonengehaltes der Körpersäfte.

In den folgenden Untersuchungen wurde zunächst die Einwirkung von intravenöser Einführung von Säure und Alkali auf Herz und Blutdruck untersucht, die tödtliche Dosis für Alkali und Säuren von sehr verschiedener Dissociationsconstante festgestellt und mit Hülfe von Indicatoren die Resistenz gegen Reactionsverschiebung bei Alkali- und Säurezufuhr geprüft. Wie in den Versuchen von Szily wurde die Geschwindigkeit der Alkali- und Säureeinfuhr genau regulirt. Die Injection erfolgte herzwärts in die Vena jugularis aus einer Bürette, wobei durch eine Klemmschraube die Einlaufsgeschwindigkeit regulirt wurde. Der Blutdruck und die Herzbewegung wurde durch einen Tambourarteriographen[1]) aufgenommen, bei welchem die Arterie nicht geöffnet zu werden braucht, so dass Störungen durch Gerinnungen ausgeschlossen waren. Um über die Reaction der Körpersäfte und ihre Aenderung während der Säureeinfuhr Aufschluss zu erhalten, wurde vereinzelt mit Neutralroth versetzte Säurelösung injicirt. Die Section ergiebt nach Einführung dieses und anderer Indicatoren ein anschauliches Bild von den vorhandenen Alkalidepots im Körper. Da im Uebrigen nicht alle Indicatoren im Blutserum reversibel reagiren — allein abhängig vom momentanen H^+-Gehalt — ist gerade bei Blutreactionsbestimmungen allein mit Indicatoren Vorsicht geboten und die Resultate stets mit mehreren Indicatoren zu controliren. Poirrier's Blau z. B. färbt sich im Serum von $1 \times 10^{-7} H^+$ allmählich rosa wie in einer Alkalilauge von $1 \times 10^{-12} H^+$, auch α-Naphtholbenzoin erleidet totale Umwandlung wie durch starkes Alkali. Neutralroth und Phenolphthalein dagegen wechseln ihre Farbe auch im Serum proportional dem H^+-Ionengehalt. Den Indicatoren mit allmählicher Umwandlung ist bisher wenig Beachtung geschenkt worden, weil sie für Titrationszwecke unbrauchbar sind; für das Verständniss der Indicatorumwandlung bei wechselndem H^+-Gehalt sind gerade diese von entscheidender Bedeutung, da sie eine sprechende Widerlegung der Dissociationstheorie der Indicatoren liefern.

Versuche mit intravenöser Einführung von Alkali.

Da starke Laugen die Gefässwände auflösen und bei längerer Versuchsdauer zerstören, benutzten wir eine concentrirte Sodalösung, welche 6,9 pCt. Na_2CO_3 enthält, zur Verminderung des H^+-Gehaltes. Diese

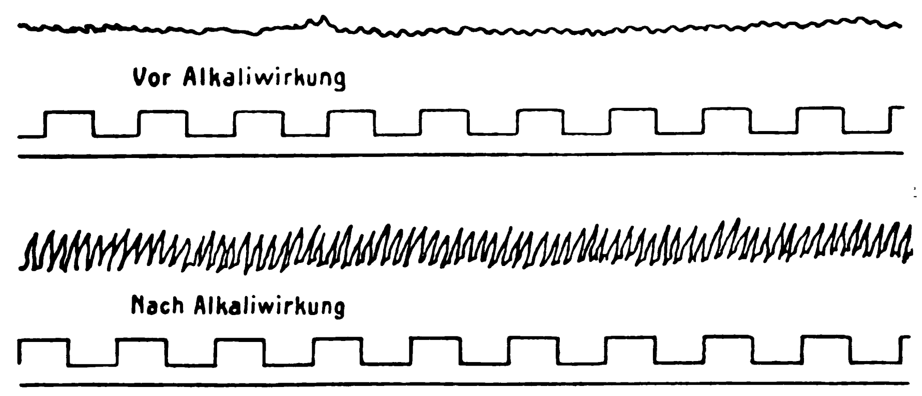
1) Construirt von H. Friedenthal. Erhältlich bei Zimmermann, Berlin N., Chausseestr. 2c.



Lösung entspricht, mit Indicatoren geprüft, rund einer $1 \times 10^{-12} H^{+}$-Lösung. Versuchsthiere waren ausschliesslich starke Kaninchen von über sechs Pfund Gewicht. Die Geschwindigkeit des Einlaufes wurde so regulirt, dass etwa entsprechend 0,25 ccm Normal-OH^{-} pro Kilogramm und Minute einflossen. Die gesättigte Sodalösung entspricht einer 1,3-Normal-OH^{-}-Lösung in Bezug auf Absättigung von Säuren, die stärker dissociiren als H_2CO_3. Die Thiere vertrugen in maximo die intravenöse Einführung von 1,6 g Na_2CO_3 pro Kilogramm bei der erwähnten Einlaufsgeschwindigkeit.

Versuch 10. Juli 1907. Kaninchen, weiblich, 3200 g.

Der Versuch beginnt mit langsamem Einlassen der Sodalösung in die Vene. Die Carotis schreibt eine Curve mittelst eines gewöhnlichen Kymographion auf die berusste Oberfläche einer Trommel.



Nach der Einführung der ersten 8,9 ccm der Lösung wurde eine erste Portion des Blutes (etwa 20 ccm) aus der freigelegten anderseitigen Carotis entnommen. Die Herzthätigkeit war vor der Injection regelmässig, die Pulsschläge klein. Nach Einführung von im Ganzen 35 ccm der Lösung wurde das Kaninchen unruhig. Reichlich Urin wurde spontan entleert. Der Puls, welcher schon nach Einführung von etwa 29 ccm der Lösung eine bedeutende Vergrösserung gezeigt hatte, wurde ausserordentlich kräftig. Im Ganzen war die Curve unregelmässig und zeigte Arhythmie. Dann wurde eine zweite Portion Blut entnommen. Schon nach 39,6 ccm im Ganzen trat der Tod ein. Die letzten Cubikcentimeter waren versehentlich etwas schneller wie die früheren eingeführt worden. Nach dem Tode entnahmen wir aus dem Herzen noch etwas Blut, aus der Blase den Harn. Der Harn wurde gleich untersucht, das Blutserum am folgenden Tage, nachdem es ca. 24 Stunden im Eisschrank gestanden hatte. Die erste Portion des Blutserums zeigte mit Indicatoren einen H-Ionengehalt entsprechend der Stufe VIII, während die Titration mit $^1/_{10}$-normaler Salzsäure und Alizarin als Indicator 1 ccm der Säure auf 1 ccm des Serums verbrauchte. Es entsprach also die titrirbare Alkalescenz des Blutes einer $^1/_{10}$-normalen OH-Lösung. Die zweite Portion des Serums zeigte mit Indicatoren einen H-Ionengehalt zwischen den Stufen IX und X (Alizarin violett, Azolitmin grauviolett, Neutralroth gelb, α-Naphtholbenzoin grün, Alkannin violett, Phenolphtalein rosa), enthielt also 5×10^{-10} H-Ionen.



Bei der zweiten Titration verbrauchten wir 1,5 ccm der N_{10}-Säure auf 1 ccm des Serums, die Alkalescenz des letzteren entsprach folglich einer 0,15 normalen OH-Lösung. Die dritte Portion des Serums endlich zeigte mit Indicatoren denselben H-Ionengehalt wie die zweite, enthielt also 5×10^{-10} H-Ionen, während bei Titration 2 ccm der Säure 1 ccm des Serums entsprachen, die Alkalescenz entsprach also einer 0,2-normalen OH^--Lösung. Sie hat also beträchtlich zugenommen.

Die beiden Portionen des Harnes zeigten mit Indicatoren denselben H-Ionengehalt, entsprechend der Stufe VIII. Während also die Titrations-Alkalescenz des Blutes um 100 pCt. zugenommen hatte, war der H-Ionengehalt um 1500 pCt. gesunken. 0,88 g Na_2CO_3 tödteten pro Kilogramm Thier bei diesem Versuch.

Versuch 11. Juli 1907. Kaninchen von 3200 g Körpergewicht.

Wie früher wurde eine Carotis und eine Vene freigelegt, ausserdem beide Nieren abgebunden, damit kein Verlust an Alkali durch den Urin möglich wäre. Dem Kaninchen führten wir wieder eine concentrirte Sodalösung in die Vena jugularis ein. Erst nach etwa 40 ccm begannen Unruhe und clonische Krämpfe. Der Puls wurde schon nach den ersten 4 ccm grösser, später sehr gross, sonst ganz regelmässig (vergl. Abbildungen). So verhielt sich der Puls, bis 64 ccm eingelaufen waren. Dann wiederholten sich die Krämpfe und die Herzthätigkeit wurde unregelmässig, bis schliesslich nach weiteren 9 ccm der Tod eintrat.

Das Blut wurde nach den ersten 64 ccm geprüft und eine zweite Portion nach dem Tode entnommen.

Die erste Portion zeigte mit Indicatoren einen H-Ionengehalt entsprechend der Stufe IX. (Alizarin violett, Neutralroth gelb, Akannin rothviolett, Phenolphtalein rosa). Bei der Titration verbrauchten wir im Mittel 1,7 ccm der Säure auf 1 ccm, so dass die Alkalescenz einer 0,17-normalen OH-Lösung entsprach.

Die zweite Portion erwies sich alkalischer. Mit Indicatoren ententsprach sie den Stufen IX—X, enthielt folglich 5×10^{-10} H-Ionen (Alizarin violett, Neutralrot gelb, α-Naphtholbenzoin grün, Alkannin violett, Phenolphtalein rosa). Bei der Titration verbrauchten wir 2,5 ccm der Säure auf 1 ccm des Serums, die Alkalescenz entsprach einer 0,25-normalen OH-Lösung.

Das Thier starb nach Einführung von 73 ccm concentrirter Na_2CO_3-Lösung. Die tödtliche Dosis betrug 1,6 pro Kilogramm Thier.

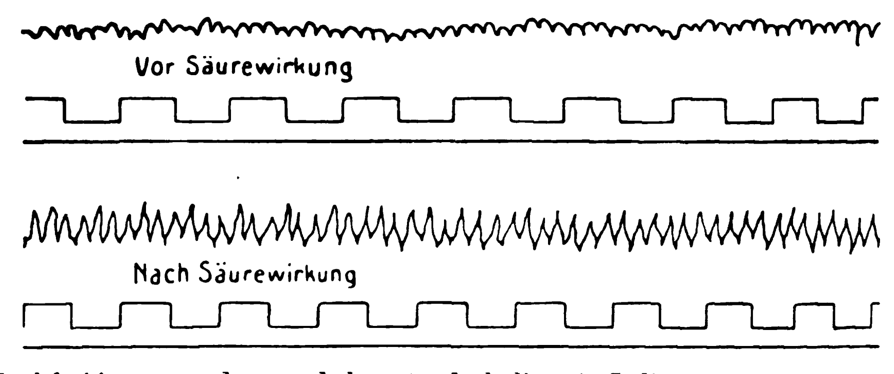
Versuche mit Salzsäureeinführung.

Wir führten diese Versuche ganz wie diejenigen mit Sodalösung durch. Variationen der Salzsäureconcentration erreichten wir dadurch, dass eine Doppelt-Normallösung der Salzsäure mit physiologischer Kochsalzlösung auf verschiedene Grade verdünnt wurde.

Versuch 15. Juli 1907. Kaninchen, Männchen, von 2600 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,4-normalen Salzsäurelösung. Die Flüssigkeit floss langsam ein (1 ccm im Zeitraum von 1 Min. 27 Sec.). Nach etwa 5 ccm wurde das Thier unruhig, der Puls wurde viel grösser, aber

unregelmässig. Nach 10,6 ccm unterbrachen wir die Injection. Es folgte eine neue Einführung schneller wie die frühere (3 ccm in 1 Min. 7 Sec.). Der Puls blieb etwas unregelmässig, bald aber glich sich die Störung wieder aus. Nach etwa 16 ccm wurde der Herzschlag kleiner und häufiger, bis er nach weiteren 4 ccm, also im Ganzen nach 20 ccm, wieder unregelmässig wurde. Unruhe stellte sich ein, Zittern des Thieres wurde sehr bemerkbar, die Körpertemperatur war tief heruntergesunken im Rectum 32° C.). Nach 25 ccm verstärkte sich die Unruhe, beschleunigte sich die Herzthätigkeit bis auf 200 Herzschläge in einer Minute. Lautes Schnaufen des Thieres wies auf Lungenödem. Unter klonischen Krämpfen trat der Tod nach im Ganzen 25,8 ccm ein. Das Blut, welches nach dem Tode aus dem Herzen entnommen wurde, war



lackfarbig geworden und konnte deshalb mit Indicatoren nicht bequem geprüft werden. Vom Urin waren etwa 10 ccm in der Blase vorhanden, er entsprach nach der Indicatorenmethode den Stufen VIII—IX, enthielt also 5×10^{-9} H-Jonen. 4 ccm Normal-H^+Lösung pro Kilogramm tödteten bereits das Thier.

Versuch 17. Juli 1907. Kaninchen, Weibchen, von 3000 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,4-normalen Salzsäurelösung mit einer Schnelligkeit von circa 2 ccm in einer Minute. Nach etwa 40 ccm vergrösserten sich die Pulsbilder, noch stärker aber nach 60 ccm. Die Herzthätigkeit war dabei regelmässig im Gegensatz zu dem früheren Versuch. Nach 82 ccm trat Unruhe ein und der Puls wurde klein, das Thier zitterte. In diesem Zustande führten wir ihm noch weitere 28 ccm ein bis zum Tode des Thieres. Im Ganzen erhielt es 110 ccm, d. h. 44 ccm normaler Salzsäurelösung, 14,6 ccm Normalsäure pro Kilogramm Thier. Noch während des Lebens entnahmen wir dem Thiere etwas Blut. Diese letzte Portion gerann selbst in 24 Stunden nicht, das Serum war dunkelroth verfärbt.

Mit Indicatoren geprüft entsprach das Serum der Stufe IX: 1×10^{-9} H^+ (Alizarin violett, Neutralroth gelb, Azolitmin blau, Phenolphthalein rosa). Urin war in geringer Menge in der Blase vorhanden, entsprach der Stufe VII (Alizarin violett, Neutralroth rosa, Azolitmin violett, rothes Lackmuspapier etwas blau, blaues unverändert).

Versuch 18. Juli 1907. Kaninchen, Männchen, von 5000 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,6-normalen Salzsäurelösung. Nach 19 ccm trat Unruhe ein und der Puls wurde sehr gross. (Vergl. Abbildungen).

Dem Thiere wurde Blut aus der Carotis entnommen. Der Versuch nach Einführung von im Ganzen 22,5 ccm, d. h. von 13,5 ccm normaler Lösung, aufgehoben. Das Kaninchen starb nach 36 Stunden. Normalsäure 2,7 ccm pro Kilogramm Thier. Das Serum entsprach mit Indicatoren den Stufen VIII—IX, enthielt also 5×10^{9}H-Ionen (Azolitmin blauviolett, Alizarin violett, Neutralroth orange, α-Naphtholbenzoin orange, Phenolphthalein schwach rosa). Nach der Titration entsprach die Alkalescenz des Serums einer 0,1-normalen OH-Lösung.

Versuch 20. Juli 1907. Kaninchen, Weibchen, von 3700 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,8-normalen Salzsäurelösung. Im Beginn des Versuchs erhielt das Thier versehentlich 6 ccm in einer halben Minute. Es hörte auf zu athmen, der Puls verschwand. Darauf erholte sich das Thier und nach Einführung von 10 ccm vergrösserte sich der Puls. Nach Einführung von im Ganzen 12,4 ccm, d. h. von 9,9 ccm normaler Lösung starb plötzlich das Kaninchen. Bei Section erwies es sich, dass das Thier schwanger gewesen war. Das Blutserum war lackfarbig, zeigte mit Lackmuspapier geprüft eine neutrale Reaction, mit Indicatoren aber entsprach es der Stufe VIII (Alizarin und Azolitmin violett, Neutralroth orange, Alkannin rosa, Phenolphthalein farblos). Bei der Titration verbrauchten wir 0,6 ccm der Säure auf 1 ccm des Serums, also entsprach die Alkalescenz des letzteren einer 0,06-normalen OH-Lösung.

Versuch 20. Juli 1907. Kaninchen, Männchen, von 3200 g Körpergewicht.

Einführung einer 0,8-normalen Salzsäurelösung mit einer Schnelligkeit von 3,6 ccm in einer Minute. Diesmal veränderte sich der Puls nicht wesentlich. Nach 18,5 ccm, d. h. nach 14,8 ccm normaler Lösung traten Unruhe, Krämpfe und Tod ein unter den Erscheinungen eines Lungenödems und Herzparalyse.

Das Blutserum (aus dem Herzen entnommen) war wieder roth verfärbt und zeigte mit Lackmuspapier geprüft eine neutrale Reaction. Mit Indicatoren entsprach es den Stufen VII—VIII, enthielt also 5×10^{-8}H-Ionen (Alizarin und Azolitmin schwach violett, Neutralroth schwach orange, Phenolphthalein farblos). Bei der Titration verbrauchten wir 0,4 ccm der Säure auf 1 ccm des Serums; die Alkalescenz des letzteren entsprach folglich einer 0,04 normalen OH-Lösung.

Versuch 30. Juli 1907. Kaninchen, Weibchen, von 2800 g Körpergewicht.

Einführung von $\frac{N}{10}$-normaler Salzsäurelösung mit Schnelligkeit von 5—8 ccm in einer Minute. Nach 40 ccm wurde der Puls höher. Nach 49 ccm, d. h. nach 4,9 ccm normaler Lösung, begann Unruhe und bald trat der Tod ein. Das Blut konnte nicht titrirt werden.

Versuch 30. Juli 1907. Kaninchen, Männchen, von 2700 g Körpergewicht.



Einführung zuerst von Alkali und dann von Salzsäure. Einführung von $\frac{N}{10}$-Kalilauge mit einer Schnelligkeit von 3 ccm in einer Minute, später etwas schneller. Nach 8 ccm wurde der Puls höher, nach 24 ccm begann Unruhe. Es wurde noch 1 ccm (im Ganzen 25 ccm) zugeführt und dann mit der Alkalizufuhr aufgehört.

Jetzt begann die Einführung der $\frac{N}{10}$-Salzsäurelösung. Wir behielten die Geschwindigkeit von 5 ccm Lösung in einer Minute bei. Der Puls, welcher bei Beginn der Säureeinführung klein geworden, wurde nach 12 ccm höher. Nach 40 ccm wurde das Thier unruhig. Nach 50 ccm wurde der Puls bedeutend höher, nach weiteren 50 ccm (also 100 ccm im Ganzen) wieder kleiner. Später wurde das Thier wiederholt unruhig. Weitere 100 ccm konnten dem Thiere eingeführt werden, ohne den Tod des Thieres herbeizuführen. Es erhielt also im Ganzen 200 ccm, d. h. 20 ccm normaler Lösung, 7,4 ccm NH^+ pro Kilogramm Thier. Gegen Schluss des Versuchs untersuchten wir den Urin. Er entsprach den Stufen VIII und IX, enthielt also 5×10^{-9} H-Ionen (Alizarin violett, Neutralroth orange, Phenolphthalein rosa, rothes Lackmuspapier bläulich, blaues unverändert).

Der nächste Versuch (31. Juli 1907) galt der Einführung von $^1/_{10}$-normaler Salzsäurelösung mit aufgelöstem Neutralroth, um eine intravitale Färbung der Körperflüssigkeiten zu erzielen. Kaninchen, Männchen, von 2400 g Körpergewicht.

Wir liessen die Flüssigkeit mit Schnellikgeit von 5 ccm in einer Minute einfliessen. Im Anfang des Versuchs war die rectale Temperatur 37,9° C. Nach 20 ccm wurde eine vorübergehende Unruhe notirt. Nach 50 ccm wurde der Puls höher. Weitere 19 ccm waren zufällig etwas schnell eingeführt worden, wodurch wahrscheinlich ein vorzeitiger Tod des Versuchsthieres bewirkt wurde. Das Thier starb, flüssiger Schaum trat aus der Nase hervor. (Dieses Zeichen von Lungenödem haben wir auch in früheren Versuchen von Säurevergiftung wahrgenommen.) Die rectale Temperatur vor dem Tode war 35,8° C. Das Kaninchen erhielt also im Ganzen 69 ccm, d. h. 6,9 ccm normaler H-Lösung.

Bei der Section beobachteten wir die Färbung der Muskeln und Eingeweide. Die Musculatur war schön rosa gefärbt. Der Dünndarm war schwach rosa, während der Dickdarm gelborange aussah. Die Leber und Milz blieben normal gefärbt, die an dem Dünndarm haftenden, sehr ausgebildeten Peyer'schen Plaques zeigten Rosafärbung. Der Harn war orange verfärbt, d. h. entsprach der Stufe VIII, was mittelst anderer Indicatoren bestätigt wurde (Phenolphthalein farblos). Das Blut, welches wir gleich nach dem Tode der Carotis entnommen hatten, wurde centrifugirt und untersucht. Das Serum zeigte eine schwach rosige Färbung und entsprach mit Indicatoren der Stufe VIII (Alizarin violett, Azolitmin schwach violett, Neutralroth und α-Naphtholbenzoin orange, Alkannin rosa, Phenolphthalein farblos). Mit $^1/_{10}$-normaler Salzsäurelösung und Alizarin als Indicator titrirt verbrauchte das Serum 0,3 ccm der Säure auf 1 ccm, entsprach also einer 0,03-normalen OH-Lösung.



In den nächsten zwei Versuchen prüften wir die Wirkung der intravenösen Injection einer Essigsäurelösung. Wir benutzten dazu eine normale Lösung, die wir herstellten, indem wir zur Verdünnung, wie auch in früheren Versuchen, eine physiologische Kochsalzlösung nahmen.

Versuch 1. August 1907. Kaninchen, Männchen, 2200 g Körpergewicht.

Sorgsame Einführung der normalen Essigsäurelösung. Das Thier war schon vor dem Beginn der Einführung unruhig. Die Unruhe dauerte an bis zum Tode, welcher nach 10,5 ccm erfolgte. Aus dem dem Herzen entnommenen und centrifugirten Blute erhielten wir ein roth verfärbtes Serum. Obwohl unsicher, konnten wir doch mit Indicatoren einen H-Gehalt feststellen, welcher den Stufen VII—VIII entsprach (Alizarin schwach violett, Neutralroth unverändert, Alkannin rosa, Phenolphthalein farblos). Titrirt verbrauchte das Serum 0,8 ccm $^{1}/_{10}$-normaler Salzsäurelösung auf 1 ccm, d. h. entsprach einer 0,08-normalen OH-Lösung.

Versuch 1. August 1907. Kaninchen, Weibchen, 2500 g Körpergewicht.

Sehr langsame Einführung (1 ccm in einer Minute) der normalen Essigsäurelösung. Nach den ersten 7 ccm trat Unruhe ein, später war das Thier bis zum Ende des Versuchs ganz ruhig. Nach 18 ccm sank die Temperatur, welche im Beginn des Versuchs 37° C. betragen hatte, bis auf 36° C. Nach Einführung von 30 ccm sank die Temperatur auf 35,5° C. Der Versuch wurde nach Einführung von im Ganzen 32 ccm aufgehoben, nachdem aus der Carotis einige Cubikcentimeter Blut entnommen waren. Das Serum wurde in diesem Falle gleich centrifugirt und entsprach, mit Indicatoren geprüft, den Stufen VII—VIII (Alizarin schwach violett, Neutralroth unverändert, kaum orange, Alkannin rosaviolett, Phenolphthalein farblos). Bei der Titration entsprach die Alkalescenz des Serums einer 0,05 NOH-Lösung (1 ccm des Serums verbrauchten 0,5 ccm $^{1}/_{10}$-normaler Salzsäurelösung). Das Thier starb über Nacht.

Ein weiterer Versuch (3. August 1907) hatte den Zweck, zu prüfen, ob eine Alkalescenzzunahme auf einer Zersetzung der rothen Blutkörperchen beruhen könne, wie früher angegeben worden ist. Wir führten deshalb einem Kaninchen destilliertes Wasser intravenös ein, um eine theilweise Auflösung der rothen Blutkörperchen zu erzielen. Kaninchen, Weibchen, 2500 g Körpergewicht. Einführung von auf etwa 30° C. erwärmtem, destillirtem Wasser mit Schnelligkeit von zuerst 3 ccm, später (nach 35 ccm) 4 ccm in einer Minute. Die rectale Temperatur war im Anfange des Versuchs 35,9° C., nach Einführung von 85 ccm sank sie unter 34,8° C. Der Versuch verlief ungestört, das Thier zeigte zeitweise Unruhe. Die Pulsfrequenz war 129 in einer Minute. Im Verlaufe einer Stunde waren 179 ccm eingeflossen. Nach Einführung von 230 ccm verminderte sich die Pulsfrequenz auf 44 in einer Minute. In anderthalb Stunden waren bis zum Tode des Thieres etwa 300 ccm eingeführt.

Eine Probe des Blutes wurde vor dem Versuche der Carotis entnommen, eine zweite während des Todes.

Von der ersten Portion erhielten wir ein ungefärbtes Serum, welches



mit Indicatoren der Stufe VIII entsprach (Alizarin schwach violett, Neutralroth orange, Alkannin rosaviolett, Phenolphthalein farblos) und bei der Titration auf 1 ccm 0,8 ccm $^1/_1$-normaler Salzsäurelösung verbrauchte, d. h. einer 0,08-normalen OH^--Lösung entsprach.

Das Serum der zweiten Portion war dunkelroth gefärbt, und mit Alizarin gab es keinen Farbenumschlag, weshalb mit diesem Indicator nicht titrirt werden konnte. Mit Indicatoren zeigte das Serum einen H-Jonengehalt entsprechend etwa der Stufe VII (grosser Ueberschuss von Alizarin, Spur lila, Neutralroth unverändert). Höchstens könnte man einen H-Jonengehalt zwischen den Stufen VII und VIII liegend annehmen.

Zusammenfassung der Resultate.

Bei intravenöser Einführung von Säure sowohl wie von Alkali tritt eine erhebliche Verstärkung der Pulses (Vaguswirkung) ein. Die Pulscurven bei Vermehrung wie bei Verminderung des H^+-Gehaltes des Blutes ähneln einander in überraschender Weise.

Berücksichtigt man die Maximalwerthe bei Einführung von Alkali und Säure, so tödteten bereits 3 ccm Normal-(OH^--)Lösung pro Kilogramm Thier, während 14,6 ccm Normal-H^+-Lösung pro Kilogramm zur Tödtung erforderlich waren.

Die Resistenz der Blutserums gegen Verminderung des H^+-Jonengehaltes ist sehr viel geringer als gegen Erhöhung des H^+-Jonengehaltes. Ein H^+-Jonengehalt des Blutes von $5 \times 10^{-10} H^+$ bezeichnet die untere Grenze des mit dem Leben des Thieres verträglichen H^+-Jonengehaltes.

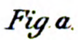
Durch die intravenöse Einführung von destillirtem Wasser wird der H^+-Jonengehalt des Blutes selbst bei reichlicher Auflösung rother Blutkörperchen nicht wesentlich verändert.

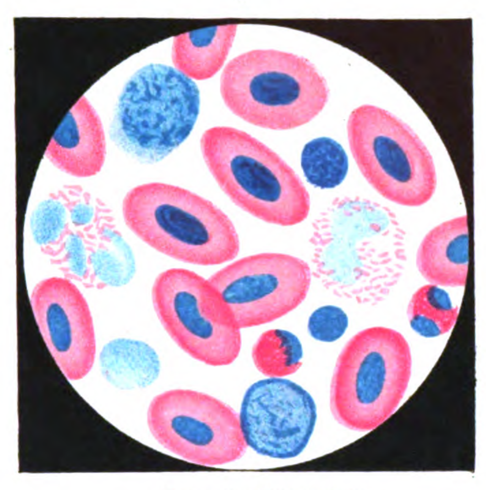
Die Dissociationsconstante (die Stärke) einer Säure ist ohne Einfluss bei intravenöser Einführung, solange die Constante erheblich grösser ist als die der Kohlensäure. Da das Gesammtblut eines 4000 g schweren Kaninchens rund 30 ccm einer Normal-Alkalilösung entspricht bezüglich Säurebindungsvermögen, im Experiment aber nach Einführung von 45 ccm Normalsäurelösung noch reichlich titrirbares Alkali im Blute nachweisbar war, ist der Transport von Alkali aus dem Körper bei intravenöser Säurezufuhr sicher erwiesen.

Mit Indicatoren lässt sich Alkalientnahme aus der Musculatur bei intravenöser Säureeinfuhr nachweisen.

Druck von L. Schumacher in Berlin N. 24.

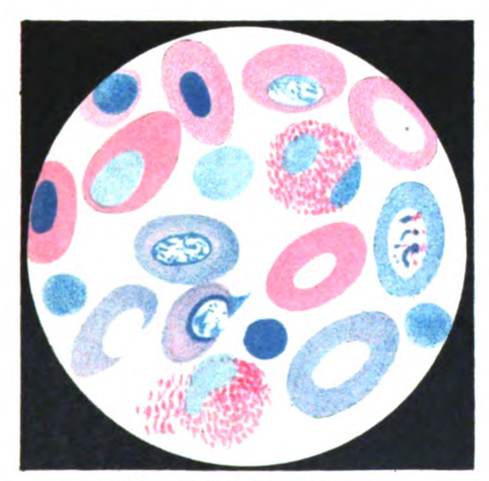






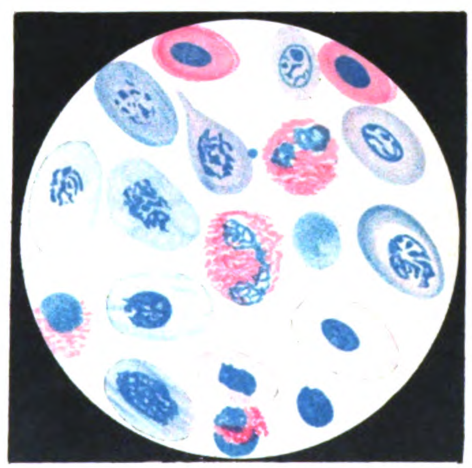
Normales Hühnerblut

Fig. b.



Hühnerblut – 36 Stunden nach der Vergiftung des Tieres mit Phosphor

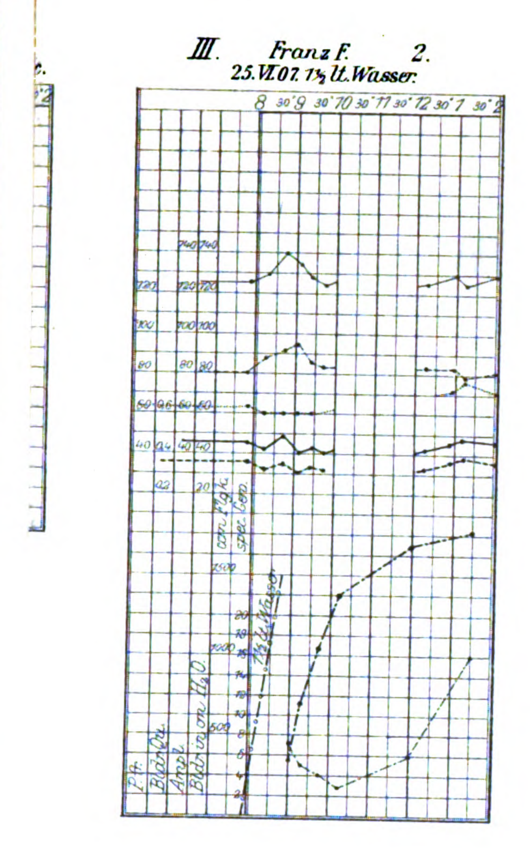
Fig. c.

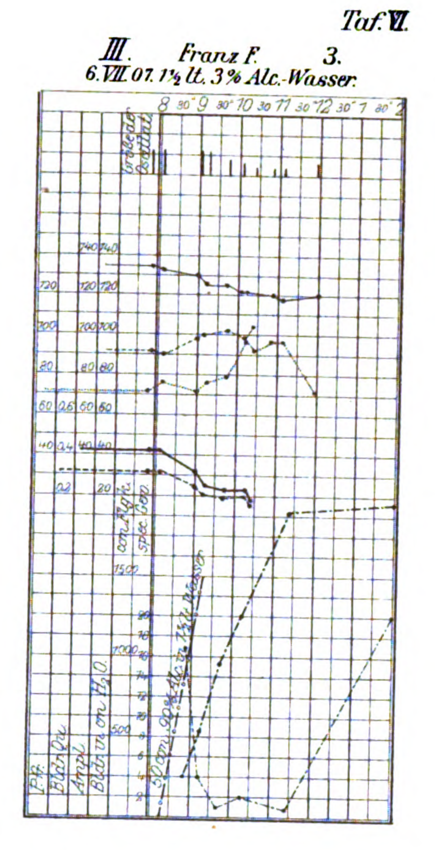


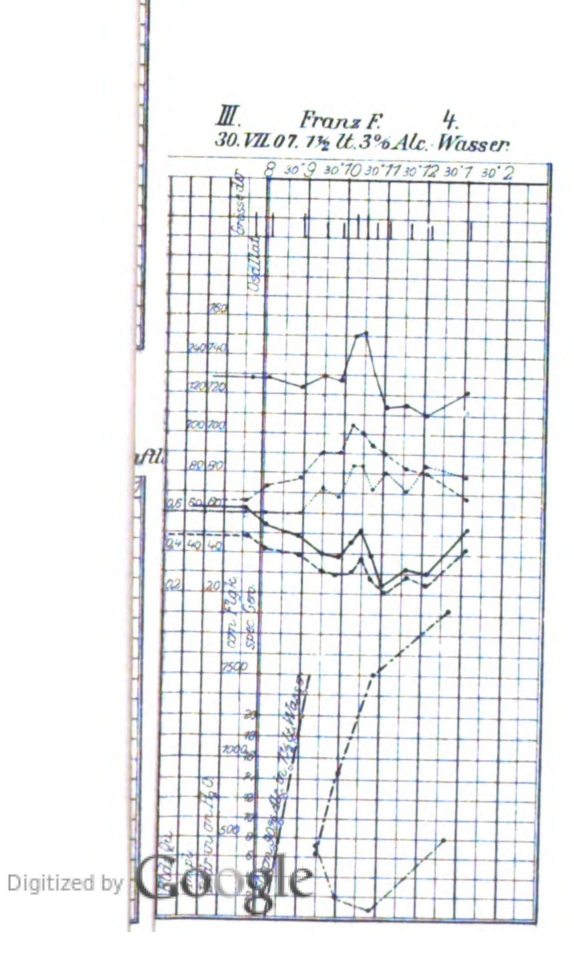
Hühnerblut – kurz vor dem durch Phosphorvergiftung herbeigeführten Tode des Tieres

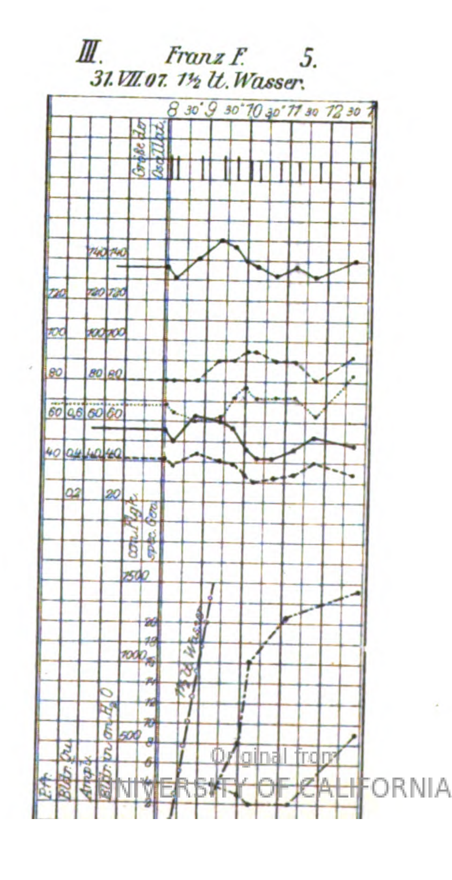
E. Laue, Lith. Inst. Berlin

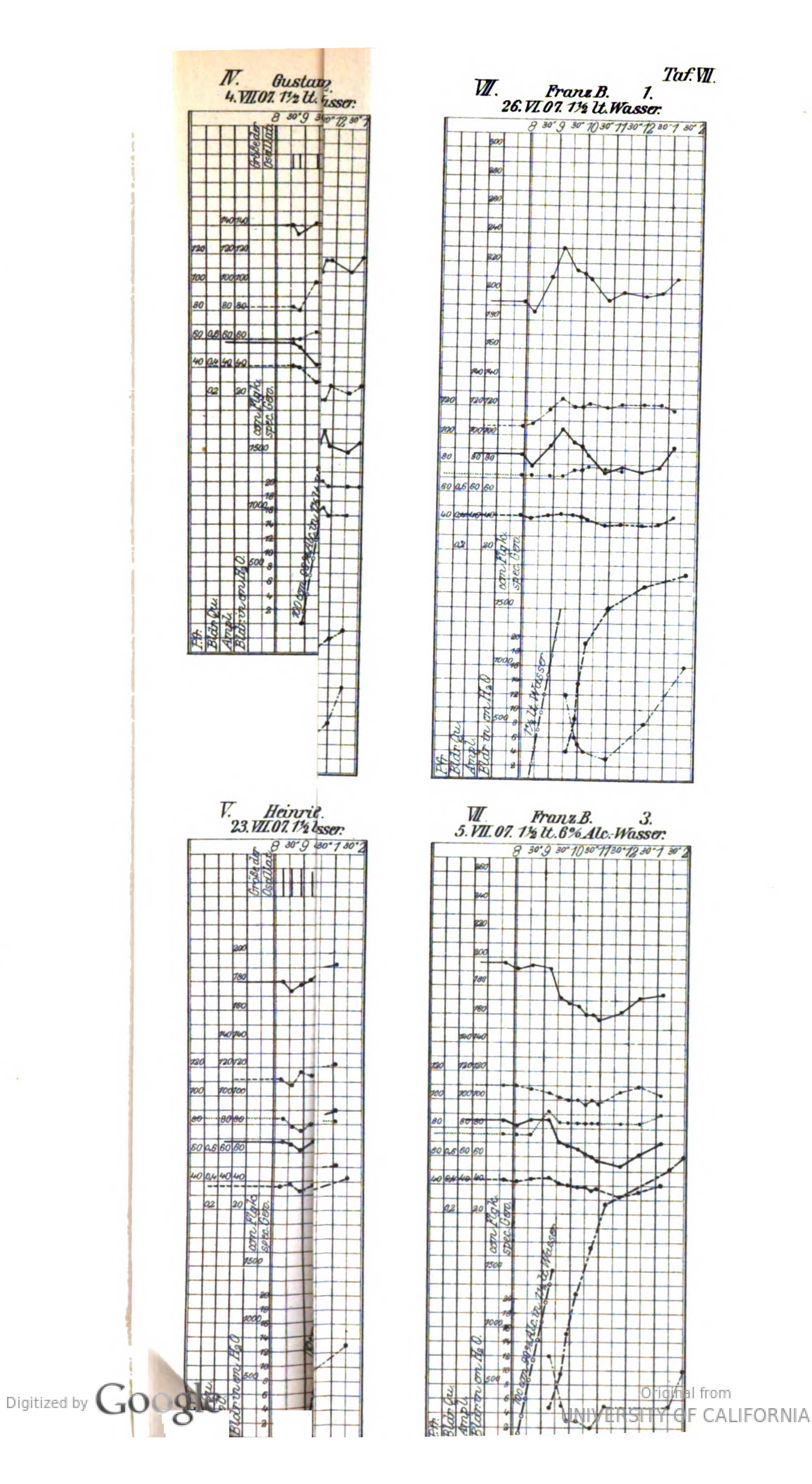
Taf. VI.


III. Franz F. 2.
25. VI. 07. 1½ lt. Wasser.
1½ lt. Wasser


III. Franz F. 3.
6. VII. 07. 1½ lt. 3% Alc.-Wasser.


III. Franz F. 4.
30. VII. 07. 1½ lt. 3% Alc.-Wasser.


III. Franz F. 5.
31. VII. 07. 1½ lt. Wasser.


IV. Gustav
4. VII. 07. 1½ Lt. Wasser.
VI. Franz B. 1.
26. VI. 07. 1½ Lt. Wasser.
V. Heinrich.
23. VII. 07. 1½ Lt. Wasser.
VI. Franz B. 3.
5. VII. 07. 1½ Lt. 6% Alc.-Wasser.

Oskar M.

XVII. 19.IX.08. 2 gr. Chloralhydrat 2.

Oscar M.

XVII. 20.IX.08. 400 ccm 40,4% Korn 3.